



**CONSEJO GENERAL
DE COLEGIOS OFICIALES
DE FARMACÉUTICOS**

Punto Farmacológico nº 85

Enfermedad inflamatoria intestinal

Mayo 2014

Enfermedad inflamatoria intestinal: enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa

SUMARIO

1. Introducción
2. Epidemiología
3. Etiología y patogenia
4. Aspectos clínicos
5. Evolución y pronóstico
 - 5.1. Aspectos generales
 - 5.2. Colitis ulcerosa
 - 5.3. Enfermedad de Crohn
 - 5.4. Riesgo de malignización
6. Tratamiento
 - 6.1. Objetivos
 - 6.2. Tratamiento farmacológico
 - 6.2.1. Aminosalicilatos
 - 6.2.2. Corticosteroides
 - 6.2.3. Inmunosupresores
 - 6.2.3.1. Tiopurinas
 - 6.2.3.2. Metotrexato
 - 6.2.3.3. Ciclosporina y tacrolimús
 - 6.2.4. Terapias biológicas: fármacos anti-TNF
 - 6.2.5. Antibióticos
 - 6.2.6. Otros tratamientos
 - 6.3. Esquema general del tratamiento
 - 6.4. Dieta y soporte nutricional
 - 6.5. Tratamiento quirúrgico
7. El papel del farmacéutico
8. Bibliografía

1. Introducción

Como cada año, se celebra el **Día Mundial de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)** el 19 de mayo, con el fin de sensibilizar a la población sobre esta enfermedad que afecta a un importante número de personas, y mejorar los resultados del tratamiento y la calidad de vida de sus pacientes.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa cursan de forma crónica con brotes de actividad inflamatoria que afectan al intestino, por lo que reciben el nombre genérico de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Ambas se definen según criterios clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos.

Su origen o etiología se desconoce, habiéndose involucrado en ella principalmente factores genéticos, ambientales, inmunológicos y bacterianos. Ambas tienen en común aspectos epidemiológicos, clínicos, endoscópicos, radiológicos y patológicos, diferenciándose principalmente en que la **enfermedad de Crohn** puede afectar a todo el tracto digestivo (desde la boca hasta el ano), de forma segmentaria o intermitente, siendo una afectación de todas las capas de la pared intestinal (desde la mucosa hasta la serosa) y localizándose preferentemente en el íleon terminal – ileítis –, el colon derecho – colitis – y la región anal. Por su parte, la **colitis ulcerosa** afecta solamente a la mucosa del colon, de forma difusa y continua, iniciando la afectación en el recto, pudiendo extenderse desde allí a todo el colon (Angós, 2013). En los casos en que es imposible diferenciar entre ambas se habla de **colitis indeterminada**.

La enfermedad inflamatoria intestinal lleva asociados importantes costes. En este sentido y a título de ejemplo, en un estudio realizado a partir de historias clínicas de 178 pacientes de diez hospitales españoles con enfermedad de Crohn moderada o grave en condiciones de práctica clínica en España (Casellas, 2010), el coste sanitario estimado por paciente y un año ascendía a 7.756 euros en 2009, cifra muy superior a la estimada en 1997, antes de la aparición de los fármacos anti-TNF α , de 2.104 euros, a pesar de que la proporción de costes hospitalarios (58%) y farmacológicos (33%) era prácticamente la misma en ambos casos.

2. Epidemiología

La enfermedad inflamatoria intestinal se encuentra distribuida en todo el mundo, pero es más frecuente en los países del Centro/Norte de Europa y Norteamérica que en los del Sur de Europa, Asia y Sudamérica. Afecta preferentemente a jóvenes adultos que viven en el medio urbano. La máxima incidencia de la enfermedad de Crohn está entre los 15 y 30 años, mientras que la de la colitis ulcerosa entre los 25 y 40 años. No existen diferencias en cuanto al sexo. La colitis ulcerosa es más frecuente (incidencia - nuevos casos – es de 3-15 casos por 100.000 habitantes/año y la prevalencia global es de 50-80) que la enfermedad de Crohn (incidencia de 1-10 y prevalencia de 20-100), pero esta diferencia tiende a disminuir. En general, la prevalencia es mayor en personas de raza blanca que de raza negra y en judíos (vs. no judíos).

La incidencia en España parece haberse incrementado en los últimos años, variando de unas regiones a otras. La incidencia de colitis ulcerosa en nuestro país oscila entre 0,6 y 8 casos/100.000 habitantes/año, con una media de 3,8; las cifras correspondientes para la enfermedad de Crohn varían entre 0,4 y 5,5 casos/100.000/año, con un valor medio de 1,9.

La prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal en España se estima alrededor de 87-110 casos/100.000 habitantes/año (*Sicilia, 2009*)

La edad de máxima incidencia (nuevos casos) de la enfermedad de Crohn es la tercera década de la vida, disminuyendo posteriormente. Por su parte, la tasa de incidencia de la colitis ulcerosa es bastante estable entre la tercera y séptima décadas. Un tercio de los casos de enfermedad inflamatoria intestinal debutan aproximadamente antes de los 20 años, la mayoría en adolescencia y sólo un 4% antes de los 5 años. Si bien entre los niños pequeños hay más niñas que varones que presentan enfermedad de Crohn (1,5:1), aunque con tendencia a la igualdad, mientras que la relación entre los sexos ya es igual en la colitis ulcerosa.

3. Etiología y patogenia

En los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, junto a la predisposición personal determinada por los factores genéticos, raciales, étnicos y ambientales, se puede observar, a nivel de la mucosa intestinal, una respuesta inmune alterada frente a antígenos de la dieta y de la propia flora intestinal, activándose múltiples mecanismos inmunológicos mediados por diversas células y sustancias proinflamatorias, que llevan al comienzo del daño tisular inflamatorio, típico de la enfermedad inflamatoria intestinal, y a su posterior mantenimiento y progresión a nivel de la mucosa y la pared intestinales. Los mecanismos involucrados en estos procesos son muy complejos y todavía no del todo bien conocidos.

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son enfermedades complejas, poligénicas, de penetrancia variable. Se estima que el riesgo de padecer enfermedad inflamatoria intestinal cuando un padre está afectado de enfermedad de Crohn es del 9,2% y del 6,2% cuando lo está de colitis ulcerosa. Cuando ambos padres tienen una enfermedad inflamatoria intestinal, el riesgo aumenta al 30%. La concordancia en gemelos monocigóticos para la enfermedad de Crohn es del 37,3% y del 10% para la colitis ulcerosa (para dicigóticos del 7% y 3%, respectivamente).

Se han descubierto varias regiones de susceptibilidad en distintos cromosomas. Afectan sobre todo a la inmunidad innata, moléculas del sistema HLA, permeabilidad intestinal (integridad epitelial, adhesión celular), procesamiento intracelular de bacterias o respuesta inflamatoria. El primero descrito fue el gen *NOD2/CARD15* en el cromosoma 16 ligado a la enfermedad de Crohn, cuyo producto es una proteína de reconocimiento de péptidos bacterianos. Como se ha indicado, la flora bacteriana endógena parece jugar un papel relevante en la patogenia, aunque por el momento se desconoce su interacción exacta con la respuesta inmune, fisiológica o patológica. Entre los factores ambientales, los que presentan una más clara relación de asociación son el tabaco (que implica un aumento del riesgo para la enfermedad de Crohn, pero una reducción para la colitis ulcerosa) y la apendicectomía, la cual se asocia con una disminución del riesgo de colitis ulcerosa (*Medina, 2010*).

4. Aspectos clínicos

La enfermedad inflamatoria intestinal es considerada como un proceso multisistémico, en el que ocasionalmente las manifestaciones extradigestivas preceden a los síntomas intestinales; de hecho, se estima que alrededor de un 25-30% de los pacientes presentarán alguna a lo largo de su evolución, siendo la artralgia y, en menor grado, la artritis las manifestaciones extraintestinales más frecuentes en el niño. La artritis tiende a ser mono o pauciarticular, asimétrica y migratoria, pudiendo afectar las sacroilíacas y la columna, en especial en varones HLA-B27 con afectación cólica. El eritema nodoso, la estomatitis aftosa son

frecuentes en fases de actividad. El pioderma gangrenoso se asocia con más frecuencia a la colitis ulcerosa. Las manifestaciones oculares más habituales son conjuntivitis, epiescleritis y uveítis anterior (enfermedad de Crohn). Dentro de las manifestaciones hepáticas se incluyen la esteatosis, hepatitis crónica autoinmune, pericolangitis y colangitis esclerosante (más frecuentemente asociada a la colitis ulcerosa). No es infrecuente la colelitiasis en pacientes con enfermedad de Crohn de larga evolución con afectación ileal. Pueden producirse manifestaciones urológicas como litiasis, fístulas enterovesicales, hidronefrosis y, en casos de larga evolución, amiloidosis renal.

La **enfermedad de Crohn**, al poder afectar a todo el tracto digestivo, desde la boca hasta el ano, producirá diferentes tipos de síntomas, dependiendo de la zona del intestino que esté afectada y de la intensidad y tipo de inflamación que produzca. Los principales síntomas detectables con anterioridad al diagnóstico son dolor abdominal (85-90%), pérdida de peso (>3 kg; 55-60%), fiebre (50-60%), diarrea (>3 deposiciones/día; 50%) y sangre o mucosidad en las heces (30-35%). Sin embargo, el retraso de talla o puberal puede ser la manifestación única de la enfermedad de Crohn. La actividad inflamatoria especialmente y los tratamientos prolongados con corticoides alteran el crecimiento y la osificación, pueden afectar la talla final y aumentar el riesgo de fractura.

La palpación de efecto de masa abdominal inflamatoria en fosa iliaca derecha es característica y es manifiesta en más del 20% de los pacientes. El comienzo es con frecuencia insidioso en forma de anorexia, astenia, fiebre intermitente, estacionamiento ponderoestatural y manifestaciones articulares, orales o cutáneas.

Existe lesión perianal en forma de fisura, fístula o absceso en un 25-50% de los pacientes. La pérdida de peso es más frecuente e intensa que en la colitis ulcerosa y las complicaciones intestinales más frecuentes son: estenosis, fístulas y abscesos. En cambio, el megacolon tóxico y el cáncer son menos frecuentes.

Por su parte, los síntomas de la colitis ulcerosa se correlacionan con la extensión anatómica y la actividad de la inflamación de la mucosa del colon: sangrado o moco rectal (90-100%), dolores abdominales (60-65%), diarrea (60%), pérdida de peso (>3 kg; 25-30%), fiebre, tenesmo y anemia. Se consideran signos graves: fiebre elevada, afectación del estado general, retraso del crecimiento, distensión abdominal, timpanismo y dolor a la palpación abdominal. Puede manifestarse como una colitis fulminante con más de 6 deposiciones al día, con sangre abundante, anemia, hipoalbuminemia, alteraciones hidroelectrolíticas, fiebre y taquicardia. El abdomen puede estar distendido y doloroso a la palpación. Estas formas pueden evolucionar a megacolon tóxico con dilatación colónica superior a 6 cm asociada a cuadro séptico, gran distensión y dolor abdominal. Tanto la colitis grave como el megacolon tóxico presentan un alto riesgo de perforación, sepsis y hemorragia masiva. La complicación más grave y frecuente en la colitis ulcerosa de larga evolución es el cáncer.

Comparativamente, las complicaciones digestivas de la colitis ulcerosa y de la enfermedad de Crohn difieren. Son raras o incluso inexistentes la estenosis, las fístulas y los abscesos en la colitis ulcerosa, mientras que son frecuentes en la enfermedad de Crohn; también es mucho más frecuente la patología anal en la enfermedad de Crohn (50-80%) que en la colitis ulcerosa (3-5%). Por el contrario, es más infrecuente en la enfermedad de Crohn la incidencia de perforación digestiva (1-2% vs. 3-5%).

5. Evolución y pronóstico

5.1. Aspectos generales

Una revisión realizada sobre pacientes con colitis y ulcerosa encontró tasas más altas de muerte por todas las causas, colorrectal, cáncer, enfermedad pulmonar y enfermedad hepática alcohólica (*Bewtra, 2013*). En concreto, las tasas estandarizadas de mortalidad encontradas variaron desde 0,44 hasta 7,14 para la colitis ulcerosa y 0,71-3,20 para la enfermedad de Crohn. En término medio, la tasa estandarizada de mortalidad por cualquier causa en la colitis ulcerosa fue de 1,19 (IC_{95%} 1,06 a 1,35), mientras que para la enfermedad de Crohn fue 1,38 (IC_{95%} 1,23 a 1,55). Se observó que la mortalidad por cáncer colorrectal, enfermedad pulmonar y enfermedad hepática alcohólica se incrementó, mientras que la mortalidad por enfermedad cardiovascular se redujo.

Sin embargo, según una amplia revisión sistemática y meta-análisis de estudios basados en la población, el riesgo de una cirugía intestinal en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se ha reducido en los últimos 6 años (*Froklis, 2013*). Particularmente, el riesgo de la cirugía a 1, 5 y 10 años después del diagnóstico de la enfermedad de Crohn fue del 16,3% (IC_{95%} 11,4% a 23,2%), el 33,3% (IC_{95%} 26,3% a 42,1%) y del 46,6% (IC_{95%} 37,7% a 57,7%), respectivamente. Con respecto a la colitis ulcerosa fue del 4,9% (IC_{95%} 3,8% a 6,3%), del 11,6% (IC_{95%} 9,3% a 14,4%) y del 15,6% (IC_{95%} 12,5% a 19,6%), respectivamente.

Según una reciente revisión (*Abhyankar, 2013*), las pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que conciben cuando su enfermedad está activa son más propensas a tener enfermedad activa durante el embarazo que aquellas que conciben cuando se encuentra la enfermedad en fase de remisión. En concreto, las pacientes con colitis ulcerosa que iniciaron el embarazo con enfermedad activa tuvieron un riesgo significativamente más alto (55%) de presentar la enfermedad activa durante el embarazo que aquellas, en comparación con aquellos en remisión en la concepción (36%) (RR=2,0; IC_{95%} 1,5 a 3; p<0,001). Este riesgo también es mayor en los pacientes con enfermedad de Crohn (RR=2,0; IC_{95%} 1,2 a 3,4; p=0,006).

En general, los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal están predispuestos a numerosas infecciones debido a su estado inmunológico. Por tanto, es importante conocer cuál es el estado inmunológico en el diagnóstico y someter al paciente a un programa de vacunación adaptado a ello, aunque aplicado de manera diferente en función de dos grupos de pacientes: pacientes inmunocomprometidos (sida, etc.) y inmunocompetentes. En general, en el primer grupo se debería evitar el uso de vacunas de virus vivos, considerando que el tratamiento la enfermedad inflamatoria intestinal tendría preferencia sobre los riesgos de la vacuna. Se estima que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal deberían recibir las vacunas de varicela, el virus del papiloma humano (VPH), gripe, vacuna antineumocócica polisacáridica y hepatitis B (*Sánchez-Tembleque, 2013*).

Otro meta-análisis (*Yuhara, 2013*) ha mostrado que la enfermedad inflamatoria intestinal se asocia con un aumento del riesgo de tromboembolismo venoso. Concretamente, el riesgo relativo (RR) de trombosis venosa profunda y de embolia pulmonar en sujetos con enfermedad inflamatoria intestinal fue de 2,20 (IC_{95%} 1,83 a 2,65). Después de ajustar estadísticamente los datos considerando la obesidad y el tabaquismo, se observaron los riesgos relativos resumidos cerca de 2,0 para el tromboembolismo venoso tanto en colitis ulcerosa como en enfermedad de Crohn.

5.2. Colitis ulcerosa

Las formas clínicas en las que puede presentarse la colitis ulcerosa se clasifican habitualmente por su forma de presentación y evolución. Así, en la forma aguda-fulminante, que supone un 5-10% de los casos, implica un primer brote grave que requiere cirugía; la crónica-intermitente, con periodos de actividad intercalados con remisiones, representa el 60-75% de los casos], en tanto que la forma crónica-continua, en la que la actividad inflamatoria no remite, se manifiesta en el 10-15% de los casos.

En ocasiones, también se clasifica de acuerdo a su grado de actividad (leve, moderada o grave) o a la extensión anatómica (proctitis/proctosigmoiditis, colitis izquierda o pancolitis). Ambos aspectos pueden variar durante la evolución de la enfermedad, siendo frecuente la extensión desde los segmentos distales hacia los proximales. Esto hace que siempre que la evolución clínica o la respuesta al tratamiento no sean las esperadas se deba realizar una colonoscopia con biopsias para confirmar el grado y extensión de la afectación.

La calidad de vida se verá afectada en mayor o menor grado durante los periodos de actividad, pero generalmente menos que la de los pacientes con enfermedad de Crohn. Afortunadamente, la calidad de vida durante los periodos de remisión suele ser similar a la de la población general. La mortalidad y la necesidad de cirugía serán mayores en el grupo de pacientes con colitis extensas y brotes agudos-fulminantes, sobre todo durante el primer año después del diagnóstico. Salvo este grupo de pacientes, el resto tiene una expectativa de vida casi similar a la del resto de la población.

En cualquier caso, las formas más graves de colitis ulcerosa se asocian claramente con una peor calidad de vida, mayores costos de atención de salud y el deterioro en la productividad del trabajo y las actividades diarias (*Gibson, 2013*).

5.3. Enfermedad de Crohn

La evolución de la enfermedad de Crohn es prácticamente impredecible. La mayoría tienen un curso crónico intermitente, con exacerbaciones y remisiones separadas por periodos variables, que pueden oscilar entre semanas, meses o incluso años; de hecho, en torno al 10% permanece asintomático durante muchos años tras el primer brote. Sin embargo, la mayoría (70-90%) de los pacientes necesitarán alguna intervención quirúrgica a lo largo de su vida.

La afectación ileocólica es la que con más frecuencia va a requerir la cirugía (hasta el 90% de casos), siendo las causas directas más frecuentes la aparición de estenosis con obstrucción intestinal aguda o recidivante, las fístulas, los abscesos y las perforaciones. Cuando la enfermedad de Crohn afecta al colon, el recurso a la cirugía viene determinado por las complicaciones perianales, la falta de respuesta al tratamiento farmacológico y el megacolon tóxico. En cualquier caso, un alto porcentaje de los pacientes sometidos a cirugía acabarán requiriendo nuevas intervenciones por la recurrencia de la enfermedad de Crohn en la zona operada (un 40-50% requerirá una segunda operación y, de éstos, el 25% una tercera).

La edad al diagnóstico, la enfermedad perianal, el uso inicial de los corticosteroides y la localización parecen ser factores pronósticos independientes de enfermedad incapacitante. En este sentido, un metanálisis (*Dias, 2013*) encontró notables incrementos del riesgo relativo de desarrollar enfermedad incapacitante a los cinco años después del diagnóstico inicial de los pacientes menores de 40 años de edad (OR= 2,47; IC_{95%} 1,74 a 3,51), con el tratamiento inicial de corticosteroides para el primer brote (OR= 2,42; IC_{95%} 1,87 a 3,11) y con la enfermedad perianal (OR= 2,00; IC_{95%} 1,41 a 2,85).

5.4. Riesgo de malignización

La enfermedad inflamatoria intestinal se asocia a lesiones intestinales que potencialmente pueden evolucionar a tumores malignos. Por consiguiente, tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn pueden ser consideradas como condiciones premalignas cuya evolución debe ser controlada (*Angós, 2013*).

Se estima que el riesgo medio de desarrollar cáncer colorrectal en la colitis ulcerosa varía entre el 1% y el 3%, siendo los principales determinantes de riesgo la duración de la enfermedad y la extensión de la colitis: máximo en los pacientes con pancolitis de más de 8-10 años de duración y aumenta en un 1% anual desde ese momento. También parecen influir la edad de comienzo (cuanto más joven, mayor riesgo), la actividad crónica continuada y la presencia de zonas de estenosis. En las colitis izquierdas el riesgo comienza a incrementarse a partir de los 15 años de duración. Sin embargo, en las proctitis es similar al de la población general.

En términos generales, este riesgo es significativamente más elevado en los pacientes con mayor duración de la enfermedad, con enfermedad extensa y con diagnóstico en edad joven (*Lutgens, 2013*). En concreto, la tasa de incidencia estandarizada agrupada de cáncer colorrectal en todos los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal fue 1,7 (IC_{95%} 1,2 a 2,2), siendo los grupos de mayor riesgo aquellos con colitis extensa y un diagnóstico antes de los 30 años, con tasas de incidencia estandarizadas de 6,4 (IC_{95%} 2,4 a 17,5) y de 7,2 (IC_{95%} 2,9 a 17,8), respectivamente. El riesgo acumulado de cáncer colorrectal fue estimado en el 1%, 2% y 5%, tras 10, 20, y más de 20 años de duración de la enfermedad, respectivamente.

El riesgo de malignización de la enfermedad de Crohn es en general menor que en la colitis ulcerosa. El promedio de incidencia en todo el intestino es del 0,45%, con un 0,13% para el intestino delgado (sobre todo adenocarcinoma de íleon) y el resto para el colon y el recto. En la localización del colon el riesgo es menor que en la pancolitis ulcerosa y similar al de la colitis izquierda. Las áreas más inflamadas, las fístulas y la afectación del canal anal son las lesiones con mayor riesgo.

6. Tratamiento

6.1. Objetivos

Los objetivos que se persiguen con el tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal son inducir o mantener la remisión (eliminando los síntomas y minimizando los efectos colaterales y los eventos adversos a largo plazo), curar la mucosa, evitar complicaciones (p. ej.: fístulas, estenosis...), mejorar y mantener la calidad de vida, limitar o eliminar el uso de corticosteroides, evitar la hospitalización y la cirugía, y restaurar y mantener la nutrición.

Los pacientes con brotes graves deben ser hospitalizados ya que suelen requerir tratamiento intravenoso, aunque el resto puede recibir tratamiento ambulatorio. En cualquier caso, antes de comenzar el tratamiento de un brote, sea el primero o los sucesivos, es necesario descartar la existencia de posibles desencadenantes del brote, como por ejemplo la toma de medicamentos (particularmente AINE) o una gastroenteritis aguda o de colitis específicas asociadas (colitis posradiación, colitis isquémica, colitis infecciosa). Es fundamental determinar la gravedad clínica y endoscópica y la extensión, si no se conocía previamente o si hay sospecha de que haya aumentado, practicando una radiografía simple de abdomen en los brotes graves de colitis ulcerosa o de enfermedad de Crohn del colon para descartar la existencia de megacolon tóxico (el cual que requiere tratamiento específico). Finalmente, pero

no menos importante, es necesario valorar el estado nutricional del paciente y la existencia de manifestaciones extraintestinales que precisen tratamientos específicos.

Dado que la etiología de la enfermedad inflamatoria intestinal sigue siendo poco conocida, el tratamiento farmacológico ha ido evolucionando de forma empírica, aunque con una clara dirección sobre el sustrato inflamatorio intestinal. Para ello, se ha ido recurriendo históricamente a los fármacos antiinflamatorios disponibles en cada momento, aprovechando la experiencia clínica de uso. Y cuando el tratamiento farmacológico no permite un adecuado control, es preciso echar mano de la cirugía para corregir el problema.

En el caso particular de la enfermedad de Crohn, el tabaquismo debe ser erradicado de forma inmediata, ya que incrementa notablemente el riesgo de complicaciones y la propia evolución de la enfermedad, aumentando la necesidad de cirugía.

6.2. Tratamiento farmacológico

6.2.1. Aminosalicilatos

Constituyen la primera línea de tratamiento en la **colitis ulcerosa**, tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión. Son fármacos que derivan del núcleo básico del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA), conocido farmacológicamente como **mesalazina**. Sin embargo, no fue éste el primero de la serie en ser utilizado, sino que lo fue la **sulfasalazina**, constituida por la combinación de una sulfamida (sulfapiridina) y el 5-ASA. Actualmente, la sulfapiridina es considerada como un simple elemento transportador (sin efectos antiinflamatorios) que permite que el 5-ASA se absorba en el colon, siendo el 5-ASA el único principio activo. Al administrarse por vía oral, la sulfasalazina se absorbe en el intestino delgado en torno a un 10% y el restante 90% llega intacto al colon, donde las bacterias anaerobias separan las dos moléculas por medio de una *azorreductasa*.

Una vez escindida la molécula de sulfasalazina, la fracción de sulfapiridina se absorbe y se conjuga con el ácido glucurónico en el hígado para ser eliminada por el riñón. Por su parte, la fracción molecular de 5-ASA se absorbe parcialmente y se excreta por heces (y, en menor medida, por la orina en forma acetilada), aunque la fracción absorbida no parece relacionarse con ningún efecto terapéutico. Tampoco la porción de sulfapiridina tiene efectos terapéuticos, pero se la considera la principal responsable de los efectos secundarios de la sulfasalazina, que aparecen hasta en el 40% de los pacientes y que obligan a su retirada hasta en cerca del 15% en algunas series.

Precisamente, con el fin de evitar los efectos colaterales de la sulfapiridina, se diseñaron otros profármacos de la mesalazina como la **olsalazina** (un dímero del 5-ASA) o la **balsalazida**, aunque ninguna de ellas está comercializada en España. Por el contrario, han ido apareciendo nuevas formulaciones de mesalazina con el fin de incrementar su tolerabilidad, generalmente mediante formas de liberación retardadas que impiden la absorción en tramos proximales, y que permiten alcanzar concentraciones adecuadas del fármaco en las áreas inflamadas.

Existen formulaciones con liberación pH-dependiente, que se consigue recubriendo la mesalazina con una resina acrílica, tal como Eugradit-S, que se desintegra a un pH > 7, o Eugradit-L, que se degrada a un pH > 6 y libera mesalazina desde el íleon. Hay que tener en cuenta que existen variaciones del pH intestinal en función de distintos factores, como la producción de bicarbonato, la fermentación bacteriana de carbohidratos o la absorción de ácidos grasos, entre otros. Otra forma de lograr la liberación lenta de la mesalazina desde el intestino delgado y a lo largo del colon es mediante el recubrimiento de la mesalazina con una

membrana semipermeable de etilcelulosa en forma de microgránulos que liberan el principio activo por mecanismos osmóticos, independientemente del pH intraluminal. También existen presentaciones en gránulos gastrorresistentes que actúan de forma dependiente del pH (debido a un recubrimiento con Eudragit-L) y de forma prolongada desde la región ileal, debido a la estructura granular de la matriz. La tecnología MMX®, aprobada recientemente para su comercialización en España, presenta una matriz lipofílica e hidrofílica, gastrorresistente, con cubierta con Eudragit-S, que, tras desintegrarse en los tramos finales del íleon terminal a pH= 7, permite la formación de un gel que asegura una difusión y liberación homogéneas del fármaco a través del colon hasta tramos distales.

En España, la mesalazina está actualmente disponible como comprimidos gastrorresistentes (*Clavesal*®, *Lixacol*®, *Mezavant*®, *Pentasa*®, *Salofalk*®), granulado en sobres (*Pentasa*®, *Salofalk*®), supositorios (*Clavesal*®, *Pentasa*®, *Salofalk*®) y espuma para aplicación rectal (*Clavesal*®, *Salofalk*®). La sulfasalazina está comercializada en España en forma de comprimidos como *Salazopyrina*®.

Aunque se desconoce exactamente su mecanismo de acción, se han propuesto diferentes mecanismos que actuarían a nivel local sobre la mucosa afecta, sin que los niveles plasmáticos tengan relación con el efecto terapéutico. Uno de los principales incluye la inhibición de la ciclooxigenasa y de la lipooxigenasa para disminuir la producción de prostaglandinas y leucotrienos respectivamente. La mesalazina también actúa inhibiendo la producción de radicales libres de oxígeno, afecta a la función de linfocitos y monocitos y disminuye la producción de interleucina 1 (IL-1) y de inmunoglobulinas (Ig).

La sulfasalazina tiene una eficacia modesta en comparación con placebo y es inferior a los corticosteroides para el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa leve a moderadamente. Tampoco la olsalazina y la mesalazina en dosis bajas (1 a 2 g / día) no son superiores al placebo e igualmente mesalazina en dosis altas (3 a 4,5 g / día) no es más eficaz que el placebo para inducir una respuesta o remisión (*Lim, 2010*).

La mesalazina oral es superior al placebo para el tratamiento de mantenimiento en la colitis ulcerosa. Administrada una vez al día es tan eficaz y seguro como la dosis convencional para el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa quiescente. No parece haber ninguna diferencia en la eficacia o seguridad entre las distintas formulaciones orales de mesalazina. Los pacientes con colitis ulcerosa extensa o con recaídas frecuentes pueden beneficiarse de una dosis mayor de la terapia de mantenimiento, sin que se aparentemente se resienta la seguridad (*Feagan, 2012*).

Por otro lado, la mesalazina rectal puede considerarse como un tratamiento de primera línea para los pacientes con colitis ulcerosa distal leve a moderadamente activa, aunque no están establecidas definitivamente la dosis diaria y la frecuencia óptima; posiblemente, haya que hacer aproximaciones posológicas diferentes en los pacientes según el grado de actividad de la enfermedad y la existencia de enfermedad en el margen proximal (*Marshall, 2010*). Sin embargo, son necesarios nuevos ensayos clínicos controlados para compararla con corticosteroides rectales. En cualquier caso, la combinación de mesalazina oral y rectal podría ser más eficaz que la monoterapia oral o rectal para la inducción de la remisión (*Marshall, 2012*).

Los efectos adversos se dan con mayor frecuencia con el uso de sulfasalazina (hasta en un 10-45% de los casos). Los más frecuentemente comunicados son los gastrointestinales (sobre todo náuseas, dolor epigástrico y diarrea), aunque pueden darse cefalea y reducción del

esperma, que puede suponer un problema en pacientes varones de CU en edad de procrear. Otros efectos adversos más graves como la pancreatitis o la alveolitis son poco frecuentes.

Aunque se ha demostrado que las nuevas formulaciones de mesalazina pueden ser muy seguras, hasta un 15% de los pacientes pueden presentar intolerancia a la mesalazina, mayoritariamente por molestias gastrointestinales, cefalea o erupciones exantemáticas. Hasta un 3% de los pacientes pueden experimentar reacciones agudas que recuerdan a la propia enfermedad inflamatoria intestinal. Por otro lado, los aminosalicilatos, independientemente de su formulación galénica, pueden producir toxicidad renal, sobre todo nefritis (más raramente síndrome nefrótico), lo que debe tenerse en cuenta en los pacientes con patología renal previa. Esta circunstancia suele darse durante el primer año de tratamiento y no tiene una clara relación con la dosis.

No existe consenso sobre la monitorización del tratamiento con aminosalicilatos, pero se recomienda, en general, un control con hemograma y función renal (urea y creatinina) antes de comenzar el tratamiento y cada 6 meses o un año en el mantenimiento de la remisión.

6.2.2. Corticosteroides

Los corticoesteroides fueron los primeros fármacos en utilizarse ampliamente como tratamiento primario de la enfermedad inflamatoria intestinal. Habitualmente producen una supresión importante de la inflamación y un rápido alivio de los síntomas, considerándose el tratamiento estándar de primera línea en los brotes moderados-graves, tanto de la colitis ulcerosa como de la enfermedad de Crohn, pero no tienen indicación en el mantenimiento de remisión y además los efectos colaterales limitan su uso prolongado. A pesar de ello, hasta un 75% de los pacientes con enfermedad de Crohn y un 65% de aquellos con colitis ulcerosa llegan a necesitar tratamiento con corticosteroides en algún momento de su enfermedad.

Tienen un potente efecto antiinflamatorio, fruto de su unión al receptor glucocorticoide en el núcleo celular, inhibiendo prácticamente todas las vías de la respuesta inmune, interrumpiendo, por tanto, la cascada inflamatoria: inhiben la expresión de moléculas de adhesión (y, por tanto, el tráfico y la migración de las células inflamatorias a los tejidos afectados), así como la expresión de factores de transcripción nuclear proinflamatorios y, por tanto, la expresión de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-6 y *factor de necrosis tumoral*, TNF; además, inhiben directamente la síntesis proteica e inducen la apoptosis de linfocitos activados.

Los más utilizados son la **prednisona** y la **metilprednisolona**, que están disponibles para ser administrados por vía oral o intravenosa (acción sistémica) y la **budesonida**. Esta última es un potente glucocorticoide que se caracteriza por su escasa biodisponibilidad sistémica; se presenta en cápsulas de liberación ileal (*Entocord®*, *Intestifalk®*) y está indicada en el brote leve/moderado de enfermedad de Crohn ileal o ileocecal a dosis de 9 mg/día durante 8-12 semanas. También puede utilizarse en forma de enema en los casos de colitis ulcerosa distal. En la actualidad, no hay evidencia para recomendar el uso clínico de la budesonida oral para la inducción de la remisión en la colitis ulcerosa activa; de hecho, parece que la mesalazina es superior a la budesonida para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa (*Sherlock, 2010*).

Los corticoesteroides sistémicos son muy efectivos para controlar la enfermedad activa, induciendo la remisión en un 60-90% de los casos, pero no son capaces de inducir una remisión histológica, por lo que no son útiles como terapia de mantenimiento. Independientemente de la localización de la enfermedad, son bastante efectivos en ambas formas de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Los corticoides son muy eficaces pero tienen una elevada tasa de efectos secundarios, que aparecen hasta en el 50% de los pacientes. En la mayoría de los casos se trata de efectos secundarios leves, que no conlleva la suspensión del tratamiento, aunque pueden ser graves e incluso muy graves. De hecho, los corticoides se han asociado a un mayor riesgo de mortalidad en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. En este sentido, es especialmente importante la mayor susceptibilidad a infecciones cuando se usan dosis superiores a 20 mg de prednisona (o su equivalente en otros corticosteroides) durante periodos superiores a 6 semanas; este mayor riesgo de infecciones incluye infecciones postoperatorias, abscesos abdominales o sepsis. Este riesgo es aún mayor si se asocian a otros inmunosupresores o anti-TNF. Si la duración del tratamiento con corticoides es menor de un mes pueden suspenderse abruptamente; si la duración es de 1-3 meses, se recomienda hacerlo paulatinamente.

El esquema más habitual para inducir a la remisión es prednisona (o su equivalente en otros corticosteroides) a dosis de 1-1,5 mg/kg/día (hasta un máximo de 60 mg/día) por cortos periodos de tiempo (4 semanas) y con un descenso escalonado de la dosis (5 mg semanales). Hasta un 35% de los pacientes con enfermedad de Crohn pueden llegar a ser eventualmente cortico-dependientes y un 20% cortico-resistentes. Su uso debe ser evaluado de forma individual por los efectos secundarios que pueden presentar, entre los que se encuentran: alteración del crecimiento, retención de líquidos, ganancia de peso, redistribución del tejido adiposo, hipertensión, alteración del metabolismo óseo, alteraciones dermatológicas, hiperglicemia, cataratas subcapsulares, miopatías, pseudoartritis y alteraciones emocionales.

6.2.3. Inmunosupresores

El avance y el mejor entendimiento en el campo de la fisiopatología y en el área de la terapéutica de la enfermedad inflamatoria intestinal han derivado en un progresivo aumento del uso de fármacos inmunosupresores en los últimos años, tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa, ampliándose sus indicaciones y planteándose nuevas estrategias.

Los inmunosupresores se han utilizado típicamente para limitar o eliminar el uso permanente de corticosteroides, en caso de corticodependencia en la enfermedad inflamatoria intestinal con actividad crónica persistente, y para el tratamiento de complicaciones penetrantes de la enfermedad de Crohn (sobre todo de las fístulas). Sin embargo, en las dos últimas décadas se ha consolidado la práctica de introducir precozmente estos fármacos para prevenir o reducir las complicaciones de la enfermedad. Los más utilizados son **tiopurinas** (mercaptopurina y azatioprina), **inhibidores de la calcineurina** (metotrexato y tacrolímús) y **metotrexato**.

6.2.3.1. Tiopurinas

La **azatioprina** (*Imurel*®) y su metabolito **6-mercaptopurina** (*Mercaptopurina Aspen*®) (6-MP) son los inmunosupresores más empleados en la enfermedad inflamatoria intestinal y tienen una seguridad y eficacia similares. El efecto terapéutico de estos fármacos se debe a la inhibición de la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, a la inhibición de la proliferación celular y a la acción bloqueadora de la coestimulación del linfocito T, que le confiere una acción inmunosupresora e induce la apoptosis.

La eficacia terapéutica se maximiza después de seis a doce semanas de iniciado el tratamiento. Las indicaciones aceptadas internacionalmente para su uso son: enfermedad de Crohn fistulizante, corticodependencia y mantenimiento de la remisión en ambas formas de enfermedad inflamatoria intestinal. Las indicaciones aún debatidas por la falta de suficiente

evidencia científica son la prevención de la recurrencia postquirúrgica en la enfermedad de Crohn, tratamiento de la enfermedad de Crohn en conjunto con agentes biológicos y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal corticorresistente.

La administración temprana de estos inmunosupresores parece estar asociada con una mejor evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal, con un mejor patrón de crecimiento, un menor número de recaídas, menos complicaciones fistulizantes o estenóticas y menor requerimiento de cirugía. La dosis efectiva de azatioprina es de 2-3 mg/kg/día, mientras que la dosis de mercaptopurina es de 1,5 mg/kg/día. Es importante realizar una estrecha monitorización con hematimetría completa y pruebas funcionales hepáticas especialmente durante los primeros meses del tratamiento.

La azatioprina se metaboliza en el hígado mediante la enzima glutatión-S-transferasa en mercaptopurina. En el hígado, actúan sobre esta última tres enzimas que la pueden transformar en diversas sustancias, algunas de ellas potencialmente tóxicas y que pueden ser causa de la mayor parte de los efectos secundarios. Por ello, es conveniente medir la actividad de la enzima tiopurín-metil-transferasa (TPMT), antes de empezar el tratamiento, para evitar la aparición de efectos tóxicos graves. La actividad enzimática de la TPMT está determinada genéticamente, de manera que la raza caucásica presenta una actividad normal de la TPMT en el 89% de la población, un 10,7% presenta actividad intermedia debido a una mutación en uno de los alelos del gen que codifica la TPMT y un 0,3% no tiene actividad por la mutación de los dos alelos del gen. En estos últimos casos, la AZA y la 6-MP están contraindicadas.

El uso de tiopurinas se asocia con un descenso del 41% (RR=0,59; IC_{95%} 0,48 a 0,73) en el riesgo de la resección quirúrgica en pacientes con enfermedad de Crohn. A pesar de ello, una gran proporción de estos pacientes siguen requiriendo cirugía (*Chatu, 2014*). La azatioprina y la 6-mercaptopurina pueden permitir a los pacientes reducir el consumo de esteroides, aunque parece ser inferiores a infliximab en este aspecto. Sin embargo, la combinación de azatioprina e infliximab parece ser superior al infliximab solo (*Chande, 2013*).

Igualmente, el tratamiento con azatioprina parece ser más eficaz que el placebo para mantener la remisión en la colitis ulcerosa. La azatioprina o 6-mercaptopurina pueden ser eficaces como tratamiento de mantenimiento en pacientes que han fracasado o no pueden tolerar la mesalazina o sulfasalazina y para los pacientes que requieren de ciclos repetidos de corticosteroides (*Timmer, 2012*).

Una vez confirmada la eficacia y la tolerabilidad a los efectos adversos, se aconseja mantener el tratamiento durante 4 años como mínimo. A pesar de no existir evidencia de efectividad a más largo plazo, se recomienda mantener el tratamiento, ya que se ha visto que su supresión se asocia a un elevado riesgo de recidiva tanto en los pacientes con colitis ulcerosa como con enfermedad de Crohn.

Se deben realizar controles de hemograma, pruebas de función hepática y amilasa a los 15, 30, 60 y 120 días tras iniciar el tratamiento, seguir posteriormente cada 2 meses el primer año y cada 3 meses a partir del segundo año. Si los leucocitos bajan hasta cifras hacer un control analítico; si bajan por debajo de 3.000/mL, se suspenderá el fármaco hasta la normalización, se reintroducirá con dosis menores y se hará un control analítico estrecho.

Los efectos adversos que produce la azatioprina se clasifican en idiosincrásicos o alérgicos y en dosis-dependientes. Los efectos adversos de tipo alérgico incluyen pancreatitis, erupciones exantemáticas y fiebre, mientras que los efectos adversos dosis-dependientes incluyen la mielotoxicidad (descenso de linfocitos – linfopenia – o de leucocitos – leucopenia –) y la hepatotoxicidad. Los efectos adversos más frecuentes son las reacciones de hipersensibilidad,

la pancreatitis, la mielotoxicidad, las infecciones, la intolerancia digestiva y el linfoma. La inmunosupresión producida por la azatioprina puede favorecer el desarrollo de infecciones (0,3-7,4%). Las infecciones más frecuentes son las virales, como las producidas por el virus herpes simple, varicela zóster, citomegalovirus o virus de Epstein-Barr. Por otro lado, la azatioprina se ha relacionado con un mayor riesgo de desarrollar cáncer, particularmente neoplasias hematológicas (linfomas, etc.).

6.2.3.2. Metotrexato

Está indicado en los pacientes con enfermedad de Crohn que sean refractarios o intolerantes al tratamiento con tiopurinas. En este sentido, hay pruebas de que el metotrexato intramuscular (25 mg/semana) proporciona un beneficio clínico neto en la inducción de la remisión y la suspensión total de esteroides en pacientes con enfermedad de Crohn refractaria. Por el contrario, el empleo de dosis bajas por vía oral no parece proporcionar un beneficio significativo en relación con placebo o un comparador activo; tampoco la adición de metotrexato a la terapia con infliximab parece proporcionar un beneficio adicional a la monoterapia con infliximab (*McDonald, 2012*). La evidencia disponible es insuficiente para recomendar el uso de metotrexato para mantener la remisión en pacientes con colitis ulcerosa (*El-Matary, 2009*).

Los efectos secundarios, como la mielotoxicidad, mucositis, toxicidad gastrointestinal o alteraciones hepáticas, están relacionados con su mecanismo de acción (es un antimetabolito del ácido fólico, inhibiendo la síntesis de ácidos nucleicos). La suplementación con ácido fólico o folínico disminuye la incidencia de efectos adversos (especialmente gastrointestinales) sin reducir la eficacia terapéutica. Se aconseja la realización de hemograma y pruebas de función hepática inicial y cada 2-3 meses durante el tratamiento. En un 10-18% de los pacientes se retira el tratamiento por los efectos adversos. Si las cifras de aspartato aminotransferasa (AST) se duplican, parece razonable suspender el tratamiento.

6.2.3.3. Ciclosporina y tacrolímús

La **ciclosporina** (*Sandimmun®*) es un inmunosupresor que actúa inhibiendo la calcineurina, con lo que reduce la producción de anticuerpos dependientes de linfocitos T facilitadores, así como la producción y liberación de diversas linfocinas, particularmente de interleucina 2 (IL-2). Está indicada en la inducción de la remisión en los pacientes con colitis ulcerosa corticorrefractaria (30-40% de los casos), en los que el fármaco permite alcanzar un control clínico en más del 60% de ellos. Se recomienda utilizar la ciclosporina por vía intravenosa a dosis de 2 mg/kg/día y luego pasar a 8 mg/kg/día por vía oral. En pacientes con **enfermedad de Crohn** es especialmente útil en las fístulas refractarias. Puede ser utilizada por vía intravenosa para inducir a la remisión o por vía oral durante períodos breves durante la fase temprana del mantenimiento de la remisión. Por el contrario, las dosis bajas (5 mg / kg / día) de ciclosporina oral no son efectivas para la inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn y las dosis más altas de ciclosporina no es probable que sean de utilidad para el tratamiento a largo plazo de la enfermedad de Crohn debido al riesgo de nefrotoxicidad y la disponibilidad de otras intervenciones comprobadas (*MacDonald, 2005*).

En efecto, los efectos adversos más frecuentes son la nefrotoxicidad, hipertensión arterial, hiperplasia gingival, hipertrichosis y náuseas. Otros efectos adversos menos frecuentes son la toxicidad hepática, convulsiones (favorecidas por hipomagnesemia e hipocolesterolemia), alteraciones hematológicas, anafilaxia e infecciones oportunistas.

Por otro lado, existen pruebas limitadas de que la ciclosporina es más efectiva que el tratamiento estándar de la **colitis ulcerosa** grave. La respuesta relativamente rápida hace potencialmente atractivo al tratamiento de corta duración con ciclosporina (*Shibolet, 2005*). El **tacrolímús** es otro inmunosupresor farmacológicamente relacionado con la ciclosporina, que actúa impidiendo la activación de linfocitos T en respuesta a estímulos mitogénicos o antigénicos. Es unas cien veces más potente que la ciclosporina inhibiendo la liberación de citocinas. Inhibe también la activación de los linfocitos B producida por anticuerpos. Aunque en España no está autorizado su uso en enfermedad inflamatoria intestinal, se ha utilizado en sus dos formas, especialmente en forma tópica (*Protopic®*) para la enfermedad de Crohn perianal o fistulizante refractaria a tratamiento convencional con esteroides, antibióticos o tiopurinas, y por vía oral (*Adoport®, Advagraf®, Mediograf®, Prograf®*) en la colitis ulcerosa resistente a corticoides, como una alternativa a la ciclosporina intravenosa, a dosis de 0,15 mg/kg/día con ajuste posterior según niveles plasmáticos. Aunque el tacrolímús puede ser eficaz para la mejoría clínica a corto plazo en estos pacientes, los datos clínicos disponibles son escasos y de no excesiva calidad metodológica (*Baumgart, 2008*). Por otro lado, sus efectos indeseables más comunes son: nefrotoxicidad, parestesias, hipertensión arterial e infecciones oportunistas entre otras.

6.2.4. *Terapias biológicas: fármacos anti-TNF*

Las terapias biológicas están constituidas por fármacos de carácter proteico (mayoritariamente, son anticuerpos monoclonales o fracciones de estos) dirigidos a regular la actividad de las proteínas que ejercen un papel clave en la compleja red de la respuesta inmune. A fecha de hoy en España sólo hay tres fármacos aprobados para su empleo en la enfermedad inflamatoria intestinal: infliximab, adalimumab y golimumab, aunque este último solo lo están en la colitis ulcerosa. Todos ellos son anticuerpos monoclonales IgG₁ que actúan inhibiendo el **factor de necrosis tumoral alfa** (TNF α), por lo que globalmente reciben el nombre de agentes anti-TNF. El factor de necrosis tumoral es una potente citocina proinflamatoria que ejerce múltiples funciones en el desarrollo de la inflamación a diversos niveles; de ahí la importancia de su inhibición en la enfermedad inflamatoria intestinal.

El **infliximab** (*Remicade®*) es un anticuerpo monoclonal quimérico humano-murino que forma rápidamente complejos estables con el TNF-alfa humano, un proceso que es paralelo a la pérdida de bioactividad del TNF α . La evaluación histológica de biopsias de colon en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, obtenidas antes y 4 semanas después de la administración de infliximab, revela una reducción sustancial del TNF α detectable. El tratamiento con infliximab en pacientes con enfermedad de Crohn también se asoció con una reducción sustancial de la proteína C reactiva (PCR), marcador inflamatorio sérico normalmente elevado. El análisis de células mononucleares de la lámina propia obtenidas por biopsia de la mucosa intestinal indica que el tratamiento con infliximab causa una reducción en el número de células capaces de expresar TNF e interferon-gamma y de la infiltración de células inflamatorias en las áreas afectadas del intestino, así como la presencia de marcadores de inflamación en estos lugares.

Por su parte, el **adalimumab** (*Humira®*) se une al TNF α , impidiendo que éste interactúe con ninguno de sus dos tipos de receptores (p55 y p75), cualquiera que sea su forma: ligados a la membrana celular (elemento de anclaje del TNF α) y en forma soluble (regulador de la actividad biológica del TNF, según las necesidades fisiológicas). La consecuencia del bloqueo del TNF α es la modulación de las respuestas biológicas a este último, entre las que cabe citar

cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsable de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1 e ICAM-1). Como ocurre con el infliximab, tras la administración de adalimumab se aprecia una rápida disminución de los niveles de proteína C reactiva (PCR), así como de la velocidad de sedimentación eritrocitaria y de IL-6. Igualmente, se puede apreciar una disminución de los niveles séricos de metaloproteinasas matriciales (MMP-1 y MMP-3), responsables de la remodelación.

El **golimumab** (*Simponi*®) se une específicamente al factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa), impidiendo la unión de éste a su receptor. Golimumab reduce in vitro la expresión de moléculas de adhesión como selectina E, endotelina 1 (VCAM-1) e intercelular 1 (ICAM-1) de la célula endotelial, y disminuye la producción de citoquinas como interleucinas 6 y 8 (IL-6, IL-8) y factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF).

Estos fármacos difieren en la forma de administración: el infliximab se administra mediante perfusión por vía intravenosa y el adalimumab y el golimumab se administran por inyección subcutánea.

Los anti-TNF han demostrado ser eficaces tanto en el tratamiento de la **enfermedad de Crohn** (aunque golimumab no está autorizado para esta indicación) como en el de la colitis ulcerosa, induciendo y manteniendo tanto la respuesta clínica como la cicatrización de la mucosa. Sin embargo, no todos los pacientes necesitan tratamiento con terapia biológica, ya que muchos pacientes presentan un curso benigno y no necesitarán, durante su evolución, tratamiento con inmunosupresores o anti-TNF. Actualmente, se estima (*Angós, 2013*) que alrededor del 15% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal reciben tratamiento biológico en este momento. En pacientes con enfermedad de Crohn, un tratamiento anti-TNF puede limitar la incidencia de eventos adversos graves (*Zhang, 2013*).

Actualmente las indicaciones aprobadas para infliximab y adalimumab son inducción de la remisión en la enfermedad de Crohn activa grave en pacientes que no han respondido al tratamiento con corticoides y/o inmunosupresores o que sean intolerantes o tengan contraindicaciones a los mismos, enfermedad de Crohn perianal fistulizante, en pacientes que no han respondido a pesar de un curso de terapia completo y adecuado con el tratamiento convencional (incluidos antibióticos, drenaje y terapia inmunosupresora), tratamiento de mantenimiento de la enfermedad fistulizante si no existen otras terapias más válidas (cirugía o inmunomoduladores) y en manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal. Los datos clínicos contrastados indican que una sola infusión IV de 5 mg / kg de infliximab puede ser efectiva para inducir la remisión en la enfermedad de Crohn, mientras que no se dispone de ninguna evidencia que apoye el uso de **etanercept** en esta indicación (*Akobeng, 2003*).

Tanto el infliximab como el golimumab están indicados en la inducción de la remisión de la **colitis ulcerosa** activa grave en pacientes que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluyendo corticoides, azatioprina u otros inmunosupresores, o que son intolerantes o tengan contraindicaciones para utilizar esos medicamentos. Su eficacia ha sido contrastada, no solo en términos de inducción de la remisión clínica, sino también promoviendo la curación mucosal y reduciendo la necesidad de colectomía al menos en el corto plazo (*Lawson, 2006*). Por otro lado, infliximab y ciclosporina parecen ser comparables cuando se utilizan como terapia de rescate en estos pacientes (*Chang, 2013*).

Otros fármacos biológicos, como el certolizumab, el ustekinumab y el natalizumab, parecen tener una efectividad similar, pero su uso no está aprobado en España con la indicación de enfermedad inflamatoria intestinal.

Los datos combinados sugieren que el natalizumab es eficaz para la inducción de la respuesta clínica y la remisión en algunos pacientes con moderada a severamente la **enfermedad de Crohn activa** (MacDonald, 2007). Aunque se han descrito algunos casos aislados de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) asociada a virus JC (un poliomavirus de la familia de los papovirus), esta patología ocurre casi exclusivamente en personas con una inmunodeficiencia grave ; de hecho, en el 80% de pacientes con LMP, la causa de su inmunodeficiencia es la infección por el virus VIH, siendo el resto pacientes leucemias o linfomas, o tratados con agentes inmunosupresores para la prevención del rechazo en trasplante de órganos o tejidos. Estudios recientes confirman que el certolizumab puede ser un tratamiento eficaz para la enfermedad de Crohn como terapia de mantenimiento y con un perfil de seguridad favorable (Da, 2013).

Aunque el infliximab dispone de más experiencia clínica y a más largo plazo, todos los anti-TNF disponibles parecen tener, en general, un perfil de eficacia y seguridad similar, por lo que, en aquellos casos en los que sea factible, la elección suele depender fundamentalmente de las características del paciente, disponibilidad, vía de administración, costes y guías nacionales.

Los pacientes con una infección activa no deben recibir tratamiento biológico hasta que la infección no esté controlada, dado el riesgo de presentar un problema séptico. La situación que se presenta con más frecuencia en estos pacientes es la aparición de abscesos en la región perianal o intraabdominales que tienen que ser drenados correctamente antes de iniciar el tratamiento biológico. De la misma manera, cualquier otra infección activa, como la del virus de la hepatitis B o C o por el virus de la inmunodeficiencia humana, tiene que excluirse o tratarse antes de iniciar el tratamiento. En general, se estima que la terapia anti-TNF se duplica ($RR=2.05$; $IC_{95\%}$ 1,10 a 3,85) el riesgo de infecciones oportunistas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y en particular la tuberculosis ($RR=2,52$; $IC_{95\%}$ 0,62 a 10,21) (Ford, 2013).

De especial importancia es el cribado para la tuberculosis latente, que debe realizarse, inexcusablemente, antes de iniciar tratamiento con anti-TNF, ante el riesgo de desarrollar una tuberculosis diseminada, siguiendo en cada país las guías locales establecidas para esta indicación. En nuestro país, el cribado incluye la realización de una historia clínica detallada con relación al riesgo epidemiológico de contacto con pacientes con tuberculosis, la presencia de una radiografía de tórax normal y la prueba de la tuberculina y *booster* negativos.

A todos los pacientes que inician un tratamiento biológico se les debe revisar su calendario vacunal y actualizarlo en caso necesario, incluyendo las vacunas indicadas en los pacientes con inmunosupresión, como la vacuna de la gripe, que tiene que administrarse anualmente de forma estacional, o la del neumococo. Si se utiliza alguna vacuna con virus vivos atenuados, como la de la varicela, debe esperarse entre 4 semanas y 3 meses antes de iniciar el tratamiento biológico, por el riesgo de reactivación de la infección.

En general, se considera que los pacientes con historia de neoplasia (excluyendo el cáncer cutáneo de tipo no melanoma) o de linfoma no parecen los más adecuados para iniciar tratamiento con anti-TNF. También en los pacientes con insuficiencia cardíaca grave o enfermedad desmielinizante del sistema nervioso central (esclerosis, etc.) deben valorarse otras modalidades de tratamiento.

Por otro lado, las terapias anti-TNF parecen aumentar el riesgo de complicaciones posoperatorias. En concreto, el riesgo global aumenta en un 73% ($RR=1,73$; $IC_{95\%}$ 1,14 a 2,17), aumentando el de infecciones posquirúrgicas en un 56% ($RR=1,56$; $IC_{95\%}$ 1,09 a 2,24). Aunque el aumento del riesgo no es excesivo, y bien pudiera reflejar un cierto grado de confusión

residual en lugar de un efecto biológico real, debe sopesarse adecuadamente antes de una intervención quirúrgica en estos pacientes (Narula, 2013).

No obstante, en general, la mayoría de los pacientes que empiezan tratamiento biológico deberían mantenerlo a medio plazo. Desafortunadamente, hay pocos datos para hacer recomendaciones a largo plazo, más allá de un año, sobre cuándo se puede suspender el tratamiento con anti-TNF. Por otro lado, se estima que aproximadamente un tercio de los pacientes con enfermedad de Crohn tratados con anti-TNF son no adherentes, particularmente en caso de las mujeres (Fidder, 2013).

6.2.5. Antibióticos

Ciertos antibióticos han demostrado cierta utilidad en algunas formas clínicas de la enfermedad inflamatoria intestinal, disminuyendo posiblemente la inflamación crónica de la mucosa intestinal al reducir la concentración luminal de bacterias y modular la respuesta inmune mediada por células.

Los antibióticos utilizados ciprofloxacino y metronidazol, aunque experimentalmente se han usado también claritromicina y rifabutina. En general, se emplean en la inducción de la remisión de la enfermedad perianal y la enfermedad de Crohn fistulizante, en la prevención de la recurrencia posquirúrgica de la enfermedad de Crohn (concretamente, la pauta corta de metronidazol) y en algunas situaciones especiales en pacientes con colitis ulcerosa, como el megacolon tóxico o la fiebre de origen no intestinal.

El ciprofloxacino es una fluoroquinolona con actividad bactericida por inhibición de la ADN-girasa de las bacterias, lo que impide la replicación del ADN bacteriano. Tiene un amplio espectro bacteriano frente a bacterias Gram-positivas y Gram-negativas. Por su parte, el metronidazol tiene una acción bactericida, especialmente sobre bacterias anaerobias; además, presenta cierta acción inmunomoduladora con inhibición de la inmunidad celular y de la formación de granulomas.

El antibiótico más utilizado en la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica es el metronidazol, a dosis de 15-20 mg/kg/día. Parece ser más efectivo en la enfermedad de Crohn perianal fistulizante que en sus presentaciones ileocolónicas y en la colitis ulcerosa en general.

En el caso del ciprofloxacino, los efectos secundarios más frecuentes son los digestivos, como náuseas, vómitos, diarreas y ciertas colitis (pseudomembranosa). Además pueden aparecer alteraciones neurológicas, hematológicas, dérmicas, anafilácticas y toxicidad hepática. En asociación con la ciclosporina puede producir alteraciones de la función renal.

Los efectos adversos del metronidazol incluyen náuseas, sabor metálico, vómitos, cefaleas, urticaria, ardor uretral o vaginal y dispepsia que pueden presentarse hasta en el 90% de los pacientes. El efecto adverso más significativo es la neuropatía periférica en las extremidades hasta en un 50% de los casos. Este efecto es dependiente de la dosis y por lo general aparece después de seis meses de tratamiento. La mayoría de los efectos adversos revierten al suspender la medicación, con excepción de la neuropatía que con relativa frecuencia es irreversible. Presenta además reacción disulfirámica ante la ingesta de alcohol (efecto antabús).

Atendiendo a la relación entre enfermedad inflamatoria intestinal y la flora intestinal, se ha estudiado el papel de los **agentes probióticos** (que, según la OMS, *son microorganismos vivos que, cuando son suministrados en cantidades adecuadas, promueven beneficios en la salud del organismo huésped*) en su tratamiento. Supuestamente, la incorporación de ciertos microorganismos podría tener efectos beneficiosos al contribuir el equilibrio de la flora

intestinal e, incluso, producir ciertos efectos sobre la mucosa digestiva. Fundamentalmente, se administran con yogur u otros derivados lácteos fermentados. No obstante, no se dispone de ensayos clínicos controlados que demuestren un papel que exceda el de su excelente tolerabilidad digestiva y sus buenas propiedades nutricionales (*Butterworth, 2008; Naidoo, 2011*).

6.2.6. Otros tratamientos

Dado el carácter crónico y discapacitante que tienen las enfermedades inflamatorias intestinales, y la ausencia de un tratamiento auténticamente curativo, se han hecho numerosas tentativas de incorporar otros medicamentos o incluso suplementos nutricionales para corregir o potenciar la eficacia de los medicamentos actualmente autorizados para esta indicación. En estas condiciones, es obvio indicar que han proliferado multitud de propuestas, muchas de ellas carentes del menor fundamento científico o clínico.

Entre los medicamentos estudiados con mayor rigor se encuentra la **naltrexona** en dosis bajas. Los datos de un pequeño estudio sugieren que ésta podría proporcionar un beneficio en términos de respuesta clínica y endoscópica en pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa. Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con cautela, ya que se basan en un pequeño número de pacientes y la calidad metodológica del estudio es baja (*Segal, 2014*).

Mucho más abundante es la bibliografía relativa a la utilización de **aceite de pescado**, que no encuentra evidencia de eficacia (*De Ley, 2007*). Tampoco se encontró una evidencia clínica clara que apoye el uso de **ácidos grasos omega 3** para mantener la remisión en la colitis ulcerosa (*Turner, 2007*) o en la enfermedad de Crohn (*Swan, 2013*).

Atendiendo a la observación de que la **colitis ulcerosa** es una enfermedad que afecta mayoritariamente a los no fumadores, que los fumadores intermitentes a menudo experimentan mejoría en sus síntomas mientras se fuma y que algunos de los no fumadores con colitis ulcerosa que empezaron a fumar entraron en remisión, se han desarrollado algunos ensayos controlados para evaluar la eficacia de la **nicotina transdérmica** para la inducción de la remisión en la colitis ulcerosa. Los resultados de una revisión demuestran que es superior al placebo, pero sin ninguna ventaja significativa para el tratamiento de nicotina transdérmica comparado con el tratamiento farmacológico estándar. Además, los eventos adversos asociados con la nicotina transdérmica son significativos y limitan su uso en algunos pacientes (*McGrath, 2004*).

Por otro lado, además de los tratamientos específicamente antiinflamatorios, los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal requieren frecuentemente otros fármacos para controlar determinados síntomas y prevenir estados de deficiencia nutricional y, en particular vitamínica. En este sentido, es común la utilización de **loperamida** si la colitis no tiene un carácter fulminante o **colestiramina** si el paciente ha sido previamente sometido a una resección del íleo. El dolor es habitualmente tratado con **paracetamol**, recurriéndose a la **codeína** (sola o combinada con el propio paracetamol) cuando es preciso.

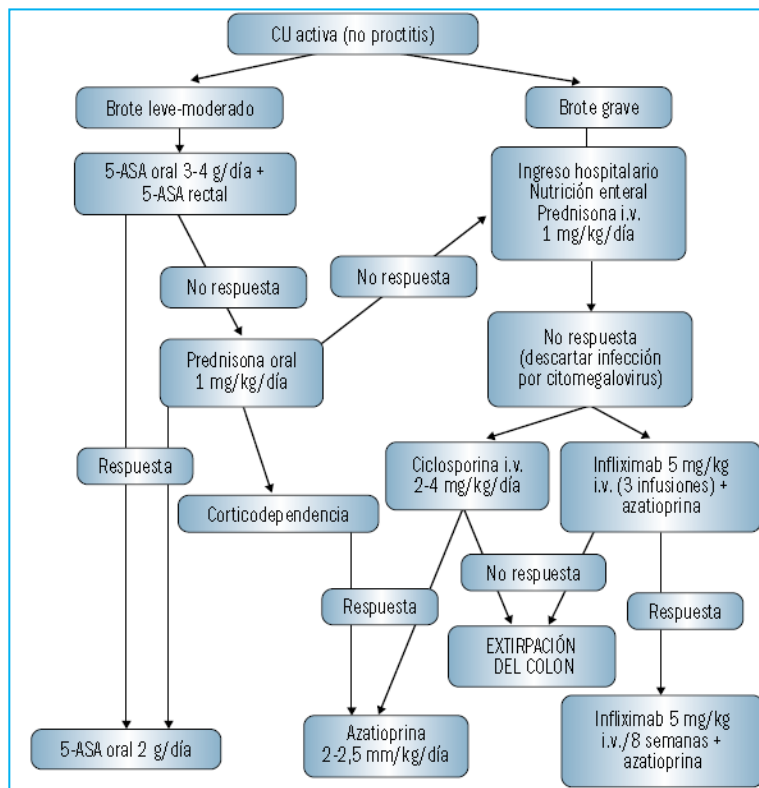
6.3. Esquema general de tratamiento

Actualmente, se considera que el tratamiento de elección de la **enfermedad de Crohn** según su localización y grado de actividad es como sigue:

- Localización ileal o ileocecal:
 - o Enfermedad activa:
 - Leve: budesonida 9 mg/día

- Moderada: budesonida/ corticosteroides sistémicos.
- Grave: corticosteroides sistémicos/ infliximab o adalimumab
- Pacientes corticorresistentes o corticodependientes: azatioprina o mercaptopurina/ infliximab o adalimumab/ cirugía
 - Mantenimiento: azatioprina o mercaptopurina/ infliximab o adalimumab.
- Localización colónica:
 - Enfermedad activa:
 - Leve: mesalazina, metronidazol, corticosteroides sistémicos
 - Moderada: corticosteroides sistémicos/ azatioprina o mercaptopurina/ infliximab o adalimumab
 - Grave: cirugía
 - Pacientes corticorresistentes o corticodependientes: azatioprina o mercaptopurina/ infliximab o adalimumab/ cirugía
 - Mantenimiento: azatioprina o mercaptopurina/ infliximab o adalimumab.
- Enfermedad fistulizante:
 - Enfermedad activa: metronidazol o ciprofloxacino/ azatioprina o mercaptopurina/ infliximab o adalimumab
 - Mantenimiento: azatioprina o mercaptopurina/ infliximab o adalimumab.

Por su parte, el enfoque terapéutico de la **colitis ulcerosa activa** (salvo proctitis) se resume en el esquema representado en la figura (Hinojosa, 2010), en el que habría que añadir al adalimumab y al golimumab como alternativas al infliximab en aquellas condiciones en las que éste está indicado.



El término de **corticorrefractariedad** indica la condición en la que persiste la enfermedad inflamatoria intestinal activa a pesar de la administración de dosis plenas de corticosteroides, mientras que el de **corticodependencia** se aplica cuando la enfermedad reaparece (recidiva o recaída) dentro de los 30 días siguientes a la suspensión del tratamiento con corticosteroides o durante la fase de reducción de dosis de estos, de forma que no se consigue una retirada prolongada y/o el paciente presenta 2 o más brotes al año que obliguen a pautar corticoterapia oral o intravenosa.

Si la actividad clínica de la enfermedad desaparece y no se observan lesiones intestinales mediante endoscopia, se considera que hay **curación mucosa**. La **remisión** consiste en la disminución (remisión parcial) o desaparición (remisión total) de los síntomas y signos de la enfermedad, incluida la curación mucosa. Por el contrario, hay **recurrencia** si reaparece la enfermedad macroscópica después de una resección quirúrgica teóricamente curativa. La **recidiva** o **recaída** supone la reaparición de la sintomatología después de un periodo de quiescencia o inactividad de la enfermedad. En este sentido, la aparición de síntomas en un paciente en remisión antes de 3 meses de la finalización del tratamiento se califica de **recaída precoz**. Según la frecuencia de aparición de recaídas, puede considerarse un patrón de **recaída infrecuente** (< 1 por año), **frecuente** (2 o más por año) o **continuo** (si persiste la enfermedad inflamatoria intestinal activa sin alcanzar la remisión).

Sin duda, tanto el tratamiento farmacológico como el quirúrgico mejoran la calidad de vida relacionada con la salud de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. En un estudio reciente (*Burisch, 2014*), los pacientes con enfermedad de Crohn mejoraron su puntuación utilizando el de *SIBDQ (Short Inflammatory Bowel Disease Questionnaire)* desde 45,3 a 55,3 puntos en Europa del Este y de 44,9 a 53,6 en Europa Occidental, mientras que las puntuaciones en los pacientes con colitis ulcerosa mejoraron desde 44,9 a 57,4 y de 48,8 a 55,7, respectivamente.

6.4. Dieta y soporte nutricional

La enfermedad inflamatoria intestinal se asocia frecuentemente con deficiencias nutricionales que pueden manifestarse en forma de adelgazamiento, anemia, descalcificación ósea y retraso en el desarrollo estaturoponderal y sexual en los niños y adolescentes. Las causas de esta desnutrición son diversas:

- Reducción de la ingesta de alimentos, ya sea porque la propia enfermedad les quita el apetito, porque tienen náuseas, vómitos o dolor abdominal al comer o porque restringen la toma de ciertos alimentos por indicación médica.
- Alteraciones intestinales que provocan la malabsorción de los alimentos ingeridos; aunque esto se produce sólo en la enfermedad de Crohn que afecta al intestino delgado.
- Pérdida de proteínas y otros nutrientes a través de la mucosa intestinal inflamada y ulcerada.
- Incremento en el consumo de energía provocado por la inflamación intestinal.

Actualmente no existen datos científicamente contrastados que permitan afirmar que ningún alimento en concreto esté involucrado en el desencadenamiento, empeoramiento o perpetuación de la actividad inflamatoria en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn, por lo que en ambos casos se debe evitar cualquier restricción en su dieta, la cual será libre y variada, rica en proteínas, hierro y calcio, todo ello para prevenir y corregir la desnutrición; si acaso, la única restricción dietética durante los brotes de actividad es la de aquellos alimentos que provoquen de forma repetida y sistemática un empeoramiento de sus síntomas (con mayor frecuencia de diarrea y/o dolores abdominales), tal como la leche en los pacientes intolerantes a la lactosa, que deben sustituir por yogur y quesos curados (que tienen poca lactosa).

Algo similar puede indicarse sobre el consumo de fibra durante los brotes, en los que se aconseja una dieta con pocos residuos, sobre todo en los pacientes con enfermedad de Crohn extensa y con estenosis intestinales, pues la fibra podría producir obstrucciones intestinales o

dolores por la dificultad de paso por las zonas estenosadas. Por ello se aconseja eliminar la *fibra insoluble*, contenida en los alimentos integrales, el salvado (de trigo, avena, centeno, etc.) y algunos vegetales “leñosos”, como los espárragos, las alcachofas, las legumbres, etc. Además, este tipo de fibra puede dañar y erosionar la mucosa intestinal inflamada y ulcerada. El otro tipo de fibra, la *soluble*, contenida en las frutas y en algunas legumbres, produce menos residuos que la insoluble y se suele tolerar mejor. Además hay que tener en cuenta que el plátano y el membrillo son astringentes, por lo que serán mejores que las cerezas, las ciruelas o las naranjas, que son laxantes.

Durante los periodos de remisión, los pacientes deben seguir una dieta normal, salvo aquellos con enfermedad de Crohn con estenosis fibrosas persistentes, que deberán evitar la fibra insoluble y reducir la fibra soluble. Cuando los pacientes no pueden tomar una dieta normal, se recurre a la nutrición artificial, enteral o parenteral, lo que suele ocurrir en los pacientes muy desnutridos durante los brotes graves, en los que la desnutrición puede ser más rápida. Adicionalmente, parece que la nutrición enteral tiene un efecto antiinflamatorio sobre la mucosa afectada por la enfermedad de Crohn, por lo que se está utilizando como tratamiento en los niños con brotes para evitar el efecto perjudicial de los corticosteroides sobre su crecimiento. No obstante, el tratamiento con corticosteroides se considera más efectivo que la nutrición enteral para inducir la remisión de la enfermedad de Crohn activa y no parece que la composición proteica de la dieta influya en la eficacia de la nutrición enteral en el tratamiento de la enfermedad de Crohn activa. Parece existir una cierta tendencia favorable aunque no significativa a favor de un contenido muy bajo contenido de grasa y / o de triglicéridos de cadena larga (Zachos, 2007).

Por su parte, los pacientes de enfermedad de Crohn con afectación gastroduodenal, enfermedad perianal o manifestaciones extradigestivas graves no son candidatos para recibir nutrición enteral como tratamiento primario. En términos generales los pacientes con afectación cólica extensa sin afectación ileal responden peor. Aunque no existe un consenso, la reintroducción alimentaria debe ser gradual y el volumen de ingesta diario de la fórmula enteral debe disminuirse a lo largo de tres o cuatro semanas. La nutrición parenteral es útil en los casos de estenosis, fístulas o malnutrición severa y en casos de colitis ulcerosa como apoyo pre y postquirúrgico

6.5. Tratamiento quirúrgico

En la colitis ulcerosa, la cirugía (colectomía total con descenso ileoanal) es curativa y se recomienda de forma electiva en los brotes graves refractarios al tratamiento farmacológico o cuando no sea posible lograr una adecuada calidad de vida con éste. Se estima que el 25–30% de los pacientes pueden necesitar cirugía. Las opciones quirúrgicas son ileostomía transitoria, proctocolectomía total más ileostomía permanente y *anastomosis del pouch ileo anal* (IPAA).

Por su parte, la cirugía para la enfermedad de Crohn es solo paliativa y se recomienda únicamente en condiciones refractarias al tratamiento farmacológico y casos seleccionados, ya que existe una alta tasa de recurrencia posterior; no obstante, el 70–75% de estos pacientes necesitan cirugía en algún momento para aliviar los síntomas si fracasa el tratamiento medicamentoso, o para corregir complicaciones. Las opciones quirúrgicas consisten en el drenaje de los abscesos, resección segmentaria, plastia de las estenosis con preservación del intestino, anastomosis ileorectales o ileocolónicas, y derivación transitoria mediante ileostomía/colostomía en fístula perianal severa.

Una reciente revisión ha documentado la reducción de las complicaciones perioperatorias en los pacientes sometidos a resección laparoscópica, en comparación con la resección abierta (cociente de riesgo 0,71; IC_{95%} 0,58 a 0,86; $p=0,001$). No hubo diferencias significativas en la tasa de recurrencia quirúrgica (0,78; IC_{95%} 0,54 a 1,11; $p=0,17$) o en la obstrucción del intestino delgado (0,63; IC_{95%} 0,28 a 1,45; $p=0,28$) entre ambas técnicas (*Patel, 2013*).

7. *El papel del farmacéutico*

Por su condición de establecimiento sanitario de atención inmediata, la red de 21.500 oficinas de farmacia españolas dispone de una posición privilegiada para ofrecer a la comunidad un servicio de salud pública de primera magnitud, atendiendo a más de dos millones de ciudadanos diariamente. Obviamente, esto supone poder prevenir y detectar problemas importantes de salud, encauzándolos hacia el médico, en su caso, para un diagnóstico y tratamiento detallados.

En el caso concreto de las enfermedades inflamatorias intestinales, el farmacéutico en el ámbito comunitario puede facilitar la detección y el direccionamiento de posible pacientes hacia el médico, previniendo así un deterioro innecesario. En este sentido, a todo persona joven con diarrea de larga evolución (más de 2-3 semanas de duración), pérdida de peso, dolor abdominal y sobre todo si se ha detectado sangre persistente con las heces, es preciso remitirla al médico para, ya que son muchas las posibilidades de que tenga alguna patología orgánica, estando la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa entre las más frecuentes.

Otro aspecto relevante que el farmacéutico puede y debe atender es a ciertos hábitos del paciente. Así, a los pacientes fumadores que son diagnosticados de enfermedad de Crohn, el primer y más urgente consejo es abandonar radicalmente el tabaquismo, para lo cual pueden facilitarse consejos y tratamientos específicos. En este sentido, el tabaquismo puede provocar en estos pacientes que el tratamiento farmacológico sea menos eficaz, que presenten más riesgos de complicaciones (infecciones, abscesos, etc.), que la evolución sea más grave (estenosis, fístulas, etc.) y que tengan más necesidad de cirugía y, si siguen fumando tras ser operados, más riesgo de nuevas intervenciones.

Muchos de los medicamentos utilizados en las enfermedades inflamatorias intestinales tienen un perfil toxicológico importante, el cual debe ser controlado a través de un seguimiento farmacoterapéutico personalizado. De igual manera, el riesgo de interacciones farmacológicas es elevado, ya que es muy común que estos pacientes utilicen otros medicamentos además de los específicamente prescritos para la patología intestinal inflamatoria.

El potencial de mejora de la gestión de los pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales aumenta a medida que se van conociendo cuándo y cómo se debe intervenir en el proceso de la enfermedad y la forma de adoptar un enfoque de gestión de colaboración que promueva la creación de redes y reduzca la heterogeneidad de la atención en los diferentes ámbitos de atención (*Ghosh, 2014*). En este sentido, no parece haber diferencias nacionales importantes en las actitudes y percepciones de los pacientes con colitis ulcerosa, lo que puede ayudar a mejorar la atención al paciente. Los estudios apoyan la necesidad de la educación estructurada del paciente para mejorar la adherencia y los resultados del tratamiento (*Schreiber, 2013*).

En cualquier caso, la participación del farmacéutico puede ser de gran valor, previniendo tanto la falta de adherencia como la utilización indistinta de ciertos medicamentos, como la mesalazina o los agentes inmunosupresores; además, debe tenerse presente que los cambios

de formas orales de mesalazina en pacientes adherentes se pueden asociar con un aumento significativo en el riesgo de recaída (*Robinson, 2013*).

Debe recordarse a los pacientes la necesidad no solo de mantener una estricta adherencia al tratamiento prescrito por el médico, sino también el resto de indicaciones recibidas por éste. A título de ejemplo, en ambas enfermedades, pero preferentemente en la colitis ulcerosa, la vigilancia endoscópica mediante colonoscopias completas con toma de biopsias múltiples cada 1-2 años a partir de los 8 años de duración para las pancolitis y de los 15 años para las colitis izquierdas, consigue reducir la mortalidad al detectar en fases precoces y curables dos tercios de los carcinomas. Además, permite detectar la aparición de displasia, que es el paso previo a la malignización para así poder indicar el tratamiento quirúrgico antes del desarrollo del cáncer colorrectal.

En el ámbito hospitalario, igualmente el farmacéutico participa decisivamente en la optimización de los resultados del tratamiento integral de estos pacientes. En este sentido, hay estudios que evidencian la elevada demanda en España de atención farmacéutica en los pacientes sometidos a nutrición parenteral total, donde la detección y tipificación de los errores de medicación y de problemas relacionados con la medicación permite la identificación de puntos de mejora en el sistema y un aumento de la calidad asistencial (*Anoz, 2004*).

8. Bibliografía

- **Abhyankar A, Ham M, Moss AC.** Meta-analysis: the impact of disease activity at conception on disease activity during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38: 460-6. doi: 10.1111/apt.12417.
- **Akobeng AK, Zachos M.** Tumor necrosis factor-alpha antibody for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4. Art. No.: CD003574. DOI: 10.1002/14651858.CD003574.pub2.
- **Angós Musgo R.** Terapéutica de la enfermedad inflamatoria intestinal. En: *Terapéutica farmacológica de los trastornos del aparato digestivo, metabolismo y sistema endocrino*. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2013. p. 227-248.
- **Anoz Jiménez L, Borrás Almenar C, Caverro Rodrigo E.** Actuaciones farmacéuticas en pacientes en tratamiento con nutrición parenteral total. *Farm Hosp (Madrid)* 2004; 28(5): 349-55.
- **Baumgart DC, MacDonald JK, Feagan B.** Tacrolimus (FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD007216. DOI: 10.1002/14651858.CD007216.
- **Bewtra M, Kaiser LM, TenHave T, Lewis JD.** Crohn's disease and ulcerative colitis are associated with elevated standardized mortality ratios: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19: 599-613. doi: 10.1097/MIB.0b013e31827f27ae.
- **Burisch J, Weimers P, Pedersen N, Cukovic-Cavka S, Ucelic B, et al.; for the EpiCom-group.** Health-related quality of life improves during one year of medical and surgical treatment in a European population-based inception cohort of patients with Inflammatory Bowel Disease - An ECCO-EpiCom study. *J Crohns Colitis.* 2014 Feb 20. pii: S1873-9946(14)00047-6. doi: 10.1016/j.crohns.2014.01.028.
- **Butterworth AD, Thomas AG, Akobeng AK.** Probiotics for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3. Art. No.: CD006634. DOI: 10.1002/14651858.CD006634.pub2.
- **Casellas F, Panés J, García V, Ginard D, Gomollón F, Hinojosa J et al.** Costes médicos directos de la enfermedad de Crohn en España. *Pharmacoeconomics – Spanish Research Articles* 2010;7(1): 38-46.
- **Chande N, Tsoulis DJ, MacDonald JK.** Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 4. Art. No.: CD000545. DOI: 10.1002/14651858.CD000545.pub4.
- **Chang KH, Burke JP, Coffey JC.** Infliximab versus cyclosporine as rescue therapy in acute severe steroid-refractory ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 2013; 28: 287-93. doi: 10.1007/s00384-012-1602-8.
- **Chatu S, Subramanian V, Saxena S, Pollok RC.** The role of thiopurines in reducing the need for surgical resection in Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014; 109: 23-34; quiz 35. doi: 10.1038/ajg.2013.402.
- **Da W, Zhu J, Wang L, Lu Y.** Efficacy and safety of certolizumab pegol for Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *Adv Ther.* 2013; 30: 541-53. doi: 10.1007/s12325-013-0026-3.
- **De Ley M, de Vos R, Hommes DW, Stokkers PC.** Fish oil for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD005986. DOI: 10.1002/14651858.CD005986.pub2.
- **Dias CC, Rodrigues PP, da Costa-Pereira A, Magro F.** Clinical prognostic factors for disabling Crohn's disease: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(24): 3866-71. doi: 10.3748/wjg.v19.i24.3866.
- **El-Matary W, Vandermeer B, Griffiths AM.** Methotrexate for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD007560. DOI: 10.1002/14651858.CD007560.pub2.
- **Feagan BG, MacDonald JK.** Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD000544. DOI: 10.1002/14651858.CD000544.pub3.
- **Feagan BG, MacDonald JK.** Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 10. Art. No.: CD000543. DOI: 10.1002/14651858.CD000543.pub3.
- **Fidler HH, Singendonk MM, van der Have M, Oldenburg B, van Oijen MG.** Low rates of adherence for tumor necrosis factor- α inhibitors in Crohn's disease and rheumatoid arthritis: results of a systematic review. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(27): 4344-50. doi: 10.3748/wjg.v19.i27.4344.
- **Ford AC, Peyrin-Biroulet L.** Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor- α therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(8): 1268-76. doi: 10.1038/ajg.2013.138.
- **Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, Debruyne J, Jette N, Fiest KM, Frolkis T, Barkema HW, Rioux KP, Panaccione R, Ghosh S, Wiebe S, Kaplan GG.** Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology.* 2013; 145: 996-1006. doi: 10.1053/j.gastro.2013.07.041.
- **Ghosh S, Pariente B, Mould DR, Schreiber S, Petersson J, Hommes D.** New tools and approaches for improved management of inflammatory bowel diseases. *J Crohns Colitis.* 2014 Apr 14. pii: S1873-9946(14)00095-6. doi: 10.1016/j.crohns.2014.02.026.
- **Gibson PR, Vaizey C, Black CM, Nicholls R, Weston AR, Bampton P, et al.** Relationship between disease severity and quality of life and assessment of health care utilization and cost for ulcerative colitis in Australia: A cross-sectional, observational study. *J Crohns Colitis.* 2013 Dec 14. pii: S1873-9946(13)00406-6. doi: 10.1016/j.crohns.2013.11.017.
- **Hinojosa del Val J, Nos P, et al.** Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria intestinal crónica. Manual práctico. 5ª ed. GETECCU; 2010.
- **Lawson MM, Thomas AG, Akobeng AK.** Tumour necrosis factor alpha blocking agents for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 3. Art. No.: CD005112. DOI: 10.1002/14651858.CD005112.pub2.



- **Lim WC, Hanauer S.** Aminosaliclates for induction of remission or response in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 12. Art. No.: CD008870. DOI: 10.1002/14651858.CD008870.
- **Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B.** Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19: 789-99. doi: 10.1097/MIB.0b013e31828029c0.
- **MacDonald JK, McDonald JWD.** Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD006097. DOI: 10.1002/14651858.CD006097.pub2.
- **Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ.** Rectal 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 1. Art. No.: CD004115. DOI: 10.1002/14651858.CD004115.pub2.
- **Marshall JK, Thabane M, Steinhart AH, Newman JR, Anand A, Irvine EJ.** Rectal 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Nov 14; 11:CD004118. doi: 10.1002/14651858.CD004118.pub2.
- **McDonald JWD, Tsoulis DJ, MacDonald JK, Feagan BG.** Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD003459. DOI: 10.1002/14651858.CD003459.pub3.
- **McDonald JWD, Feagan BG, Jewell DP, Brynskov J, Stange EF, MacDonald JK.** Cyclosporine for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD000297. DOI: 10.1002/14651858.CD000297.pub2.
- **McGrath J, McDonald JWD, MacDonald JK.** Transdermal nicotine for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4. Art. No.: CD004722. DOI: 10.1002/14651858.CD004722.pub2.
- **Medina Benítez E, Fuentes Lugo D, Suárez Cortina L, Prieto Bozano G.** Enfermedad inflamatoria intestinal. *Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP.* <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/eii.pdf>
- **Naidoo K, Gordon M, Fagbemi AO, Thomas AG, Akobeng AK.** Probiotics for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 12. Art. No.: CD007443. DOI: 10.1002/14651858.CD007443.pub2.
- **Narula N, Charleton D, Marshall JK.** Meta-analysis: peri-operative anti-TNF α treatment and post-operative complications in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37(11): 1057-64. doi: 10.1111/apt.12313.
- **Patel SV, Patel SV, Ramagopalan SV, Ott MC.** Laparoscopic surgery for Crohn's disease: a meta-analysis of perioperative complications and long term outcomes compared with open surgery. *BMC Surg.* 2013; 13: 14. doi: 10.1186/1471-2482-13-14.
- **Robinson A, Hankins M, Wiseman G, Jones M.** Maintaining stable symptom control in inflammatory bowel disease: a retrospective analysis of adherence, medication switches and the risk of relapse. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 38: 531-8. doi: 10.1111/apt.12396.
- **Sánchez-Tembleque MD, Corella C, Pérez-Calle JL.** Vaccines and recommendations for their use in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2013; 19: 1354-8. doi: 10.3748/wjg.v19.i9.1354.
- **Schreiber S, Panés J, Louis E, Holley D, Buch M, Paridaens K.** National differences in ulcerative colitis experience and management among patients from five European countries and Canada: an online survey. *J Crohns Colitis.* 2013; 7: 497-509. doi: 10.1016/j.jcrohns.2012.07.027.
- **Segal D, MacDonald JK, Chande N.** Low dose naltrexone for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 2. Art. No.: CD010410. DOI: 10.1002/14651858.CD010410.pub2.
- **Sherlock ME, Seow CH, Steinhart AH, Griffiths AM.** Oral budesonide for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 10. Art. No.: CD007698. DOI: 10.1002/14651858.CD007698.pub2.
- **Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, Soares-Weiser K.** Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 1. Art. No.: CD004277. DOI: 10.1002/14651858.CD004277.pub2.
- **Sicilia B, Vicente R, Gomollon F.** Enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa: discusión de la epidemiología clásica. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2009; 39(4).
- **Swan K, Allen PJ.** Omega-3 fatty acid for the treatment and remission of Crohn's disease. *J Complement Integr Med.* 2013 May 7; 10. pii: j/jcim.2013.10.issue-1/jcim-2012-0010/jcim-2012-0010.xml. doi: 10.1515/jcim-2012-0010.
- **Timmer A, McDonald JWD, Tsoulis DJ, MacDonald JK.** Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 9. Art. No.: CD000478. DOI: 10.1002/14651858.CD000478.pub3.
- **Turner D, Steinhart AH, Griffiths AM.** Omega 3 fatty acids (fish oil) for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD006443. DOI: 10.1002/14651858.CD006443.pub2.
- **Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, Koike J, Igarashi M, Suzuki T, Mine T.** Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37(10): 953-62. doi: 10.1111/apt.12294.
- **Zachos M, Tondeur M, Griffiths AM.** Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 1. Art. No.: CD000542. DOI: 10.1002/14651858.CD000542.pub2.
- **Zhang D, Xiong B, Li X, Xu T, Yu M.** Meta-analysis: serious adverse events in Crohn's disease patients treated with TNF-alpha inhibitors. *Hepatogastroenterology.* 2013; 60(126): 1333-42.