

Actualización en la enfermedad inflamatoria del intestino

J. Sillero F. de Cañete

Hace casi un quinquenio publicábamos en «Seminario Médico» un trabajo titulado: «Perfiles etiopatogénicos actuales en la enfermedad inflamatoria intestinal» (1), que luego ha servido de base a nuestra participación en sucesivos Cursos del Doctorado impartidos en Jaén con este tópico médico. Creemos que merece la pena recaer de nuevo sobre este tema para llevar a cabo una puesta al día subrayando los avances registrados en este complejo proceso durante tal plazo. Se trata de progresos de innegable interés, especialmente en lo que atañe a los mecanismos etiopatogénicos que subyacen: se registra, en efecto, un creciente conocimiento de los factores que intervienen en el proceso inflamatorio, de impacto tal como para hacerse extensibles a título de doctrina aplicable a otros diversos campos de la patología, y con un rendimiento práctico plasmado en el diseño de nuevos tratamientos dirigidos a modular a la baja un proceso flogótico que por excesivo y prolongado se ha tornado claramente dañoso.

Aspectos conceptuales y etiológicos de la EII

Es obvio que nuestro creciente armamentario terapéutico no nos ha permitido aún conseguir una sólida y regular curación de la EII; probablemente, este objetivo no será alcanzado hasta que comprendamos en profundidad cuestiones tan absolutamente críticas —y en apariencia elementales— como son la definición y límites de la afección por

un lado y su causalidad por otro. Como dice PODOLSKY (2), nuestro progreso definitivo está frenado por la dificultad para definir la EII —o, quizá mejor, las EIIs—, preguntándose: ¿estamos ante una sola enfermedad, o quizá dos, o más probablemente una gama variada de procesos entre esas dos formas polares que conocemos como colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) en la que cada individuo vive y sufre su particular patología, algo o mucho diferenciada de la de los demás? Nuestra impresión personal, a la luz de la propia experiencia y sobre todo por el estudio reiterado de la bibliografía, es que estamos ante dos entidades nosológicas diferentes, aunque con mecanismos etiopatogénicos comunes, confluentes en mayor o menor grado.

Por lo que se refiere a la etiología, prosigue hoy día la preocupación por los perfiles o componentes genéticos, sin desdeñar los factores ambientales, a los que al menos hay que asignar el papel de desencadenantes. CHO y BRANT (3) señalan que EC y CU son desde luego dos desórdenes genéticos complejos y relacionados. Se admite que hay varios genes (aún no plenamente identificados) asociados con la EII, algunos de los cuales son comunes a CU y EC y otros en cambio privativos de una u otra afección. Están en marcha estudios de «linkage» en familias con varios pacientes afectos, y se puede ya avanzar un enlace de la EC con algún material genético ubicado en el cro-

Palabras clave: Genética. ANCA. Inmunidad celular. Mediadores inflamatorios. Budesonida.

Fecha de recepción: Septiembre 1998.

mosoma 16 (4), en tanto que la EII en general se relaciona con el cromosoma 12 (5). En las enfermedades genéticas complejas, las interacciones entre diversos genes y entre éstos y el ambiente afectan profundamente el fenotipo resultante. Por consiguiente, *mutatis mutandi*, el cuidadoso análisis del fenotipo y sus variantes, a través de la clínica e investigaciones complementarias, puede diseñar la existencia de marcadores ligados a la naturaleza del proceso.

Entre estos marcadores se sigue barajando el valor de los anticuerpos anticitoplasma neutrofilico (pANCAs) (6), que como se sabe están presentes en un número significativo de pacientes afectos de CU activa (70%), pero sólo en el 15% de los que sufren EC (7). La positividad de ANCA se correlaciona positivamente con colangitis esclerosante y colitis izquierda; su mayor frecuencia entre parientes de colíticos es discutida. En contraste, se ha demostrado un alto tenor de anticuerpos para la fracción mannan de la levadura de la cerveza (70%) en sujetos con EC, frente a sólo un 5% en CU. La investigación combinada de estos dos tipos de anticuerpos puede resultar clínicamente útil en la cualificación final de casos de colitis indeterminada (8).

En nuestro trabajo anterior quedó apuntado el incremento de la permeabilidad de la pared intestinal en la EC (OLAISON, et al.) (9) y su posible papel patogénico, al permitir una más fácil transferencia de productos lumbinales con potencialidad antigénica. Ahora, PEETERS et al. (10), contemplan este rasgo como un marcador subclínico de la enfermedad, utilizando la excreción urinaria diferencial de lactulosa y manitol para la demostración de esa permeabilidad enteral acrecida.

Por lo que atañe a factores etiológicos ambientales y a título casi anecdótico, cabe señalar que de nuevo el *mycobacterium paratuberculosis* —discutido como posible agente causal por CHIODINI y su grupo (11) hace una quincena de años— vuelve otra vez a la actualidad al demostrarse su resistencia a los procesos de pasteurización de los lácteos, lo que le permitiría seguir incidiendo impunemente desde este alimento

en el desencadenamiento de la enfermedad granulomatosa del intestino.

Aspectos patogénicos

Como decíamos al principio, en estos últimos 5 años han seguido ampliándose nuestros conocimientos sobre los mecanismos de la inflamación intestinal. A fin de ser sistemáticos, estudiaremos separadamente algunos progresos referidos a la patología celular y sus secreciones reguladoras, examinando después lo concerniente a los intermediarios químicos de la inflamación intestinal propiamente dichos.

El componente celular en la inflamación intestinal

Tanto en modelos animales como en la investigación humana, se valora el papel de ciertas variantes de linfocitos T, en concreto los CD4⁺ tipo Th1 (helper-1) (12). Para su activación, parece prevalente una citocina cada vez más ponderada, la interleucina-12 (IL-12) (13). Niveles elevados de mRNA para IL-12 han sido evidenciados (HORNQUIST et al.) en ratones mutados genéticamente (deficientes en una subunidad de la proteína G denominada Gai2); estos múridos desarrollan una enfermedad intestinal muy similar a la CU humana, que en 1/3 de los casos se complica con adenocarcinoma invasivo no polipoide.

Un exceso de células Th1 ha sido puesto de manifiesto en las piezas quirúrgicas de enfermos con EII. Las células en cuestión promueven flogosis a través de la producción de ciertas interleucinas, principalmente IL-2 y más accesoriamente IL-15. El paso final significa un aumento neto de la secreción de las citocinas proinflamatorias más potentes, tales IL-1β, TNFα e IFNγ. Puede afirmarse, ya que el eje

IL-12 → Th1 → Citocinas proinflamatorias es una columna vertebral en la génesis del proceso inflamatorio del intestino (14).

Muchos tipos de células de la mucosa producen citocinas, pero se estima que sus fuentes más importantes residen en las células dendríticas, monocitos y linfocitos T (15). No debe olvidarse empero que el propio epitelio intestinal está capacitado para la síntesis de citocinas y quimiocinas cuando

se ve convenientemente estimulado. La cascada citocínica es de tal riqueza y complejidad en sus interrelaciones que da la impresión de que la manipulación terapéutica de uno solo de sus componentes no debe tener una influencia decisiva sobre el sesgo global del proceso inflamatorio. Aunque esto es verdad en muchos casos, no es menos cierto que existe una cierta jerarquía (15), tanto en el grupo de factores proflogísticos como en el de sus oponentes.

En nuestro trabajo anterior elucidábamos sobre el imbalance entre IL-1 β y el antagonista de su receptor (IL-1RA), de acuerdo con las investigaciones de COMINELLI y otros (16); ello señala el papel atribuido a esa citocina en la génesis de la EII. En esta ocasión debemos referirnos al rol flogógeno de TFN α y al antiflogístico de IL-10, porque de su consideración se derivan aplicaciones terapéuticas.

El TFN α es una citocina inflamatoria de 17 kD que una vez segregada forma un trímero de 51 kD. Su liberación desde los monocitos y linfocitos T se hace a expensas de la acción de una metaloproteínasa conocida como TFN α convertasa; cuando esta convertasa es inactiva, TFN α no se segrega, pero permanece inserto en la membrana celular, donde sigue siendo biológicamente activo (17).

Los efectos de TFN α (mediados por sendos receptores, 1 y 2) incluyen la inducción de diversas citocinas y quimiocinas, activación del endotelio vascular, reclutamiento de células inflamatorias y activación del sistema de coagulación sanguínea.

Es, pues, interesante el desarrollo de estrategias destinadas a anular el TFN α ; entre las ideadas destacan los anticuerpos neutralizantes, las proteínas que enlazan con TFN α y los inhibidores de la metaloproteínasa. Los primeros han sido ya objeto de investigación en al clínica humana, con resultados alentadores que merecen un sucinto comentario. Dos tipos de anticuerpos anti-TFN α han sido utilizados: el primero de ellos es conocido como cA2 y contiene moléculas quiméricas hombre/ratón; ha sido utilizado por el grupo de TARGAN y sus resultados están publicados en *New England* hace aproximadamente un año (18). Se alea-

torizaron 108 pacientes con EC moderada a severa para recibir cA2 en dosis de 5, 10 ó 20 mg/kg o placebo. El punto final buscado fue una reducción en el índice de actividad de la EC (CDAI) en 70 puntos o más a las 4 semanas de la aplicación terapéutica. La tasa de respuesta de los pacientes bajo cA2 fue de 81% (5 mg), 50% (10 mg) y 64% (20 mg), frente al 17% en el grupo placebo ($P < 0.001$). Un 33% de los enfermos en tratamiento activo alcanzó remisión completa (CDAI menor de 150), frente a sólo un 4% de los sometidos a placebo ($P = 0.005$). Se registraron escasos efectos colaterales indeseables.

El segundo ensayo fue llevado a cabo por STACK et al. (19), y se publicó en *Lancet* también en el 1997. El anticuerpo neutralizante de TFN α usado fue CDP571, y la experiencia controlada con placebo se refirió a 31 pacientes con EC. Dos semanas después del tratamiento, el grupo con medicación activa mostró un descenso en su puntuación desde una mediana de 263 a 167. Es interesante que esta variedad de anti-TFN α se ha mostrado bien tolerado y activo frente a la CU humana y la enfermedad colítica de los tamarinos del algodón, que surge espontáneamente.

No puede ocultarse un hecho aparentemente desorientador: la pentoxifilina es un inhibidor farmacológico potente de TFN α , por aumento de la concentración intracelular de AMP cíclico; sin embargo, se ha mostrado hasta ahora ineficaz en el tratamiento de la EII (20), lo que sugiere que en la terapia por anticuerpos debe existir algún otro efecto además del propiamente inhibidor de la citocina proflogística.

La IL-10 es una citocina con señalado poder antiinflamatorio. Se genera en linfocitos T y monocitos, y sus efectos son el resultado de una regulación a la baja de la producción de citocinas proinflamatorias por los mononucleares activados. Además, y esto es muy interesante, se opone a la diferenciación de los linfocitos T CD4⁺ hacia la variedad helper-1; bajo su influencia aparece un nuevo linfocito, el T regulador (Tr-1) que primariamente produce IL-10 (21).

En el plano experimental, las ratas que se han hecho deficientes en IL-10 por recom-

binación genética desarrollan una EII severa y eventualmente fatal, susceptible de complicarse con la aparición de adenocarcinomas (22). En voluntarios humanos, la administración intravenosa de IL-10 ofrece efectos antiinflamatorios potentes, neutralizando los que en tal sentido tiene la endotoxina (23).

Hay ya un estudio de 46 enfermos con EC refractaria a corticoides, que recibieron en el curso de una semana de 0.5 a 25 mcg/kg. La medicación fue bien tolerada y se alcanzó remisión completa en el 50% de los sometidos a IL-10 frente a sólo el 23% del grupo placebo (24). Se requieren estudios más amplios para confirmar estos favorables resultados iniciales.

Los linfocitos B, por su parte, son responsables de diversos anticuerpos presentes en abundancia en este proceso. Su carácter patógeno parece probable cuando conllevan gasto de complemento. Ya hemos referido la notable frecuencia de ANCA en la CU ulcerosa, por lo que ahora nos limitamos a señalar que su diana celular parece ser una histona (histona-1). FOLWACZNY et al. (25), han significado que un número elevado de pacientes con CU y EC albergan autoanticuerpos dirigidos a las células caliciformes de la mucosa enteral, confirmando así trabajos previos de GOISCHKE et al., de 1992. Estos GABs, más habituales en enfermos con CI izquierda, también pueden encontrarse en parientes en primer grado de los pacientes; por contra, los GABs se detectan más fácilmente en EC extensa.

Substancias mediadoras en la inflamación intestinal

La investigación más reciente se ha centrado principalmente sobre mediadores ya reconocidos, tales leucotrieno B₄, tromboxano, factor activador plaquetario y óxido nítrico, amén de los imprescindibles radicales libres de oxígeno. En todo caso, se ha buscado en su modulación conseguir efectos terapéuticos favorables (26).

a) Metabolitos del ácido araquidónico.—Es bien sabido que a partir del ác. araquidónico se generan por oxidación moléculas lipídicas de alto poder inflamatorio: los leu-

cotrienos con el concurso de la lipo-oxigenasa y las prostaglandinas vía ciclo-oxigenasa. El araquidónico precursor es liberado de los fosfolípidos de membrana celular por la fosfolipasa A₂, habiéndose postulado (PETERSON et al.) (27) que los niveles de una proteína activadora de esa fosfolipasa (PLAP: «phospholipase A-2-activating protein») se elevan marcadamente en la EII activa. Así lo han verificado en muestras de biopsia intestinal de pacientes a través de procedimientos inmunohistoquímicos y piensan que su control hasta límites normales sería altamente beneficioso para moderar la respuesta inflamatoria.

En la línea de los leucotrienos, es el LT-B₄ el que parece dotado de un papel más relevante, dada su poderosa capacidad quimiotáctica, responsable del reclutamiento y activación de los neutrófilos. Sin embargo, los ensayos llevados a cabo recientemente con inhibidores de la 5-lipo-oxigenasa, pese a reducir drásticamente las concentraciones de LT-B₄ en el tejido inflamado, no han sido positivos. Tal es el caso para zileuton, que en un ensayo comparativo con mesalazina y placebo se mostró netamente inferior a 5-ASA y no mejor que placebo en punto a evitar recidivas en pacientes con CU (28). Tampoco otro inhibidor, MK-591, ha ofrecido beneficios ante pacientes con CU activa (29). Estos resultados permiten concluir que al menos por lo que atañe a CU, el LT-B₄ probablemente no es el pivote fundamental de la respuesta inflamatoria.

El exceso de tromboxano A₂ (TX-A₂) ejerce actividad injurianta sobre las plaquetas y la microcirculación. Dados los evidentes cambios microcirculatorios en la EII, puede elucubrarse acerca de un posible papel para TX-A₂ en abundancia. En tal sentido, son interesantes los resultados obtenidos con un antagonista de TX-A₂ (ONO-NT-126), tanto en el terreno del animal de experimentación (ratas con colitis inducida por ác. trinitrobenzenosulfónico, TNBS) (30) como en muestras de biopsia colónica procedentes de pacientes con CU. No se olvide que el posible efecto ventajoso del aceite de pescado en pacientes colíticos coincide con una mengua de tromboxano tanto a nivel pa-

rietal enteral como plasmático, según CAMPBELL (31).

b) Factor activador de las plaquetas.—El PAF tiene un rol destacado en la inflamación en general y reacción alérgica. Un trabajo de KALD et al. (32), evalúa la relación de PAF con la EII. Estos autores suponen que la enzima responsable de la hidrólisis de PAF, una PAF-acetilhidrolasa, puede encontrarse en detrimento en la inflamación intestinal, y así lo comprueban en tejidos afectados por EC, que exhiben concentraciones netamente más bajas que los tejidos sanos o en remisión. Incluso fisiológicamente, el tenor de PAF-acetilhidrolasa es menor en el ileon distal, justamente la zona predilecta de localización de esta enfermedad.

c) Óxido nítrico.—El óxido nítrico (NO), escogido como «molécula del año» en 1992, sigue estando de actualidad, y también en este terreno ha sido objeto de investigaciones. Cuando la sintetasa constitutiva del NO (cNOS) genera a partir de arginina cantidades normales, NO resulta esencial para mantener un tenor circulatorio de moderada vasodilatación que contribuye a la integridad de la mucosa; pero un exceso proveniente de la síntesis a través de una isoforma inducible de NOS (iNOS), derivada de los mismos leucocitos, promueve daño tisular. Así, KIMURA et al. (33), han demostrado niveles de NO y actividad de NOS significativamente más elevados en EC y CU activas que en fases quiescentes o en sujetos control. No se olvide que las mismas células del epitelio intestinal pueden ser fuente eventual de iNOS. Entre los efectos desfavorables de NO en exceso se citan la exagerada quimiotaxis de polimorfonucleares y monocitos, liberación de hierro intracelular, generación de radicales libres de oxígeno (y peroxinitrito) e inhibición de la función mitocondrial. Sin embargo, el bloqueo de iNOS con N6-1-iminoetil-lisina no ha sido remunerativo en punto a reducir la actividad inflamatoria parietal (34).

d) Moléculas de oxígeno reactivo.—Los metabolitos de oxígeno reactivos (MOR) tienen un papel destacado en la fisiopatología de la EII. Quizá el trabajo más atractivo a su respecto que ha llegado a nuestras manos

sea el de RAMAKRISHNA et al. (35), que han determinado niveles de diversos antioxidantes en el plasma de pacientes con CU (vitamina A, cisteína, cistina y tocoferol), encontrando una reducción neta de los dos primeros tanto mayor cuanto más importante es la inflamación, con regresión a valores normales tras la instauración de una terapia exitosa. El Z-103 (N-3-aminopropionil-L-histidinato de Zn) tiene propiedades quelantes y antioxidantes; bajo su influencia, YOSHIKAWA et al. (36), han conseguido en colitis experimental (ratas sometidas a TNBS) un efecto terapéutico comparable al de sulfasalazina.

e) Neuropeptidos.—La relación de los neuropeptidos con el intestino normal y patológico es interesante y compleja. El más representativo de ellos a nivel enteral es la sustancia P, que se considera estimulante de los inmunocitos que participan en el proceso inflamatorio. En este contexto, resultó congruente la observación de WATANABE et al., de altas concentraciones de sustancia P en las fibras nerviosas colónicas de pacientes con CU, lo que han confirmado en trabajos de morfometría de fibras nerviosas tras tinción inmunohistoquímica, recientemente (37). YAMAMATO et al. (38), han insistido, en sus estudios de radioinmunoanálisis, en el nivel elevado de sustancia P en mucosa intestinal, así como de beta-endorfina y TRH, siendo en cambio llamativos los descensos del neuropeptido poli-inhibidor somatostatina, cuyas concentraciones—incluso rectales—son notoriamente bajas en CU activa.

Estos resultados propenden a confirmar el papel de los neuropeptidos en la patogenia de la EII.

Aspectos clínicos

Aunque el cuadro clínico de los procesos reunidos bajo el encabezado de EII obviamente está consagrado por el tiempo y no ofrece novedades importantes, no obstante, cabe hacer algunas observaciones de interés, que resumimos puntualmente a partir del trabajo publicado por SANDS en *Curr. Op. Gastroenterol.* (39):

- se está cuestionando el carácter colónico exclusivo de la CU, ya que no es excepcional encontrar casos de gastritis (40) y sobre todo duodenitis ulcerativas concomitantes (41);
- el papel del apéndice vermicular en esta enfermedad parece significativo, ya que entre los apendicectomizados la frecuencia de CU es significativamente menor (42). Eso está en contradicción con las clásicamente nefastas consecuencias de la intervención en sujetos con ileitis terminal por EC, en los que la extirpación del apéndice conlleva el riesgo de fistulización;
- la EC proximal—del tracto digestivo superior—, aunque rara, no es excepcional (3.6%) y puede adoptar un perfil clínico ulceroide o propender a una estenosis que requiere cirugía. Los pacientes con EC proximal tienden a presentar enfermedad baja más precoz y extensiva (43);
- en la EC se detecta con frecuencia (absorciometría dual) un contenido mineral óseo disminuido, no solamente atribuible a la corticoterapia, aunque claramente acelerado por esta medicación (44), lo que puede ser un problema especialmente sensible en niños (45);
- en CU se ha comprobado (CODET et al.) (46) un deterioro de la función pulmonar, que es independiente del tabaco u otros factores, en un porcentaje sorprendentemente elevado de pacientes; por ello, los autores estiman que tal anomalía debe ser incluida entre las manifestaciones extraintestinales de CU;
- se ha reconocido una tendencia trombótica en la EII, que aunque teóricamente puede depender de cambios en los factores anticoagulantes (descensos de proteínas C y S o de antitrombina III; presencia de factor V Leiden) parece más bien relacionarse a los trastornos microvasculares que tienen importancia patogénica en la EC y que han promovido a recomendar incluso heparinoterapia. Desde luego, los eventos tromboembólicos de ubicación inhabitual no son excepcionales (47);
- la más común y grave complicación hepática de la EII es la colangitis esclerosante, que aunque más frecuente en CU (5% de los casos) no es patrimonio exclusivo de ella;

también puede surgir entre pacientes con EC, evaluándose ahora en un 3.4% la frecuencia de colangitis de grandes o pequeños ductos (48);

- el riesgo de cáncer colorrectal en la colangitis esclerosante (además del de colangiocarcinoma) resulta suficientemente elevado (6.9%) como para establecer una escrupulosa vigilancia colónica y un criterio más proclive a colectomía en su presencia (49). Parece haberse subestimado el riesgo de cáncer colónico en pacientes con EC;
- los enfermos de Crohn que soportan un trasplante de médula ósea por otras razones (leucosis, por ejemplo) pueden obtener una amplia remisión de su proceso intestinal, quizá por cambios inmunes favorables (50).

Aspectos terapéuticos en la EII

Con finalidad práctica, referiremos separadamente los más substanciales progresos en EC primero y en CU después.

Enfermedad de Crohn

Se ha demostrado que budesonida de liberación lenta, administrada una vez cada mañana en dosis de 9 mg, es al menos tan eficaz como 40 mg de prednisona, con tasas de remisión similares en EC activa (60% en ambos grupos) y menores efectos colaterales esteroideos (facies lunar, supresión adrenal) para aquélla. RUTGEERTS et al. (51), concluyen que budesonida podría ser el fármaco de elección en el manejo de los pacientes con EC ileocolónica activa.

Esta misma posología de budesonida CIR ha evidenciado superioridad sobre la terapia estándar de mesalamina de liberación sostenida (2 g/d), con una tasa de remisiones del 62% y 36%, respectivamente, de acuerdo con el ensayo internacional realizado en Australia, Europa y África del Sur (THOMSEN y otros) (52), publicado recientemente en *New England*.

Según el GETAID (Grupo de Estudios Terapéuticos de las Afecciones Inflammatorias del tubo Digestivo) francés (53), se compara favorablemente ciprofloxacina con mesalamina en EC perianal e ileal, con tasas de remisión respectivas del 56% y 55%, utilizando 1 g/d y 4 g/d de cada uno de los fár-

macos por 6 semanas. Incluso los niveles de PCR fueron inferiores con la quinolona. Los inmunosupresores son generalmente aceptados como terapia efectiva de mantenimiento en este proceso, además de ahorradora de corticoides. Se ha señalado no ha mucho la conveniencia de su empleo más precoz en el curso de la enfermedad; asimismo, una experiencia preliminar postula la ventaja de aplicar una dosis de carga de azathioprina endovenosa, con lo que se acortaría el plazo necesario para detectar su acción beneficiosa (54). Se duda de la utilidad de ciclosporina, si no es para el manejo de sujetos con enfermedad fistulosa (55) o pioderma gangrenoso (56). Tacrolimus oral puede ser una alternativa ventajosa a ciclosporina (57).

La modulación citocínica, con anticuerpos anti-TFN α e IL-10, absolutamente prometedora, es comentada en otro lugar.

De nuevo se constata que la terapia de mantenimiento de este proceso sigue siendo un problema. Hay que dar cuenta de dos ensayos de mesalamina con este objetivo, uno alemán y otro canadiense. En el primero (58) se concluye que 3 g del fármaco diariamente no muestran significativo beneficio en la prevención de recaídas entre sujetos con EC sometidos previamente a cirugía. El amplio estudio aleatorizado llevado a cabo en Canadá (59) ensayó el mantenimiento con 3 g/d de mesalamina en pacientes con remisión obtenida médica o quirúrgicamente. Aunque algo más favorable que la experiencia germana en cuanto a la proporción de recaídas bajo mesalamina, no alcanzó definida significación estadística. Las mujeres fueron mejor y los enfermos sometidos a cirugía en general alcanzan remisiones más sólidas que las conseguidas por la terapia médica.

En principio, budesonida ha resultado más favorable en este sentido: 6 mg del corticoide por día prolongan significativamente el plazo de recidiva en pacientes con EC ileocolónica (60), aunque al cabo de un año las diferencias con placebo no fueron ya importantes. Se precisa una experiencia a más largo plazo.

Los inmunosupresivos azathioprina y 6-mercaptopurina son en el presente la única

medicación que mantiene en forma predecible una remisión de EC inducida médicamente; la 6-MP es como se sabe el metabolito activo de azathioprina y a veces resulta bien tolerada cuando esta última no lo es (61). Se concluye que la EC esteroide-dependiente, con frecuentes recaídas o refractaria debe ser objetivo de esta medicación, aplicada además por muchos años sin perjuicio.

Colitis ulcerosa

Por lo que atañe a aminosalicilatos en CU, hay que referirse a un meta-análisis de SUTHERLAND et al. (62), en el que se evidencia que 5-ASA es superior a placebo y equivalente a sulfasalazina (con menos inconvenientes que ésta), tanto para la inducción de remisión como para el mantenimiento de la misma (63). Puede ser interesante combinar 5-ASA oral (2 g) y rectal (enema de 4 g) en enfermedad distal activa. Pese al riesgo de proteinuria tubular esgrimido contra 5-ASA, es lo cierto que se ha constatado su seguridad ante la función renal a largo plazo.

Se ha comprobado también en la CU al beneficio de budesonida (cápsulas de liberación a pH superior a 6); especialmente útil es en pacientes corticodependientes, por su escasez de efectos sistémicos (64). No se olvide sin embargo que mesalamina rectal es más efectiva que cualquier terapia corticoide local en CU de dominio distal.

El empleo de ciclosporina en pacientes con CU severa aún despierta recelos y discusiones. En cualquier caso, su uso es limitado: según HYDE (65) -estudio realizado en la Universidad de Oxford con 178 pacientes-, un 62% alcanzaron remisión con terapia convencional, 16% soportaron colectomía y sólo un 22% fueron tratados con ciclosporina intravenosa, de los que el 59% respondieron satisfactoriamente a corto plazo. En cualquier caso, su efecto renal nocivo es importante y los casos de neumonía por Pneumocystis no resultan excepcionales.

SANDBORN et al. (66), han realizado un ensayo, controlado con placebo, de nicotina en parches transdérmicos, aplicando la dosis más alta tolerada (hasta 22 mg al día durante 4 semanas); confirman noticias previas de eficacia de las altas dosis transdérmicas

de nicotina. Puede ganarse tolerancia con el empleo tópico de nicotina, en enemas rectales (67), así como fórmulas de nicotina oral de liberación lenta; los primeros resultados de estas modalidades de aplicación del alcaloide son alentadores e invitan a ensayos más amplios controlados con placebo.

Eludimos el comentario a la aplicación de terapias inmunes tipo anticuerpos monoclonales anti-TFNO α , ya explicitadas en otro sitio. En una miscelánea, cabe aludir muy brevemente a la aplicación de heparina en pacientes con CU activa, juzgada beneficiosa por KORZENIK (68); al fracaso o casi de Zileuton, pese a su capacidad para reducir las concentraciones lumbales de LT-B4; a la inutilidad de los ácidos grasos de cadena corta y de ciprofloxacina; y a la posibilidad interesante de mantener una re-

misión en CU mediante terapia probiótica (tratamiento oral con una cepa (Nissle) de *E. coli*) (69). Está en marcha la terapia dirigida hacia los factores de transcripción de citocinas, entre los que resulta decisivo el papel del factor nuclear Kappa-B (NFkB), que puede ser inactivado por la aplicación local de un nucleótido anti-sentido (70).

Por último, la administración de un suplemento oral de folato o ácido fólico es capaz de reducir la proliferación celular rectal y el subsiguiente desarrollo de neoplasia en sujetos con CU de larga data (LASHNER et al.) (71). ◀

J. Sillero F. de Cañete, *Medicina Interna*

Referencias bibliográficas

- SILLERO F. DE CAÑETE, JM.: «Perfiles etiopatogénicos actuales de la enfermedad intestinal inflamatoria». *Sem. Méd.*, 1994. 46:87-96.
- PODOLSKY, D.: «Inflammatory bowel disease: still looking for definitions». *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 1998. 14:281-282.
- CHO, JH.; BRANT, SR.: «Genetics and genetic markers in inflammatory bowel disease». *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 1998. 14:233-238.
- HUGAT, JP.; LAURENT-PUIG, P.; GOWER-ROUSSEAU, C., et al.: «Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease in chromosome 16». *Nature*, 1996. 379:821-823.
- DUERR, RH.; ZHANG, L.; PRESTON, PA., et al.: «Further evidence for inflammatory bowel disease susceptibility locus on chromosome 12». *Gastroenterology*, 1997. 112:A963.
- CAMBRIDGE, G.; RAMPTON, D.; STEVENS, TR., et al.: «Antineutrophil antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role». *Gut*, 1992. 33:668-674.
- DUERR, RH.; TORGAN, SR.; LANCERS, IJ., et al.: «Antineutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis: comparison with other colitides/diarrhea illnesses». *Gastroenterology*, 1991. 100:1.590-1.596.
- QUINTON, JF.; SENDID, B.; REUMAUX, S., et al.: «Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) combined with anti-neutrophil antibodies (ANCA) differentiate Crohn's disease from ulcerative colitis». *Gastroenterology*, 1997. 112:A1.066.
- OLAISON, G.; LEANDERSSON, P.; SJÖDAHL, R., et al.: «Intestinal permeability to polyethyleneglycol 600 in Crohn's disease: preoperative determination in a defined segment of small intestine». *Gut*, 1988. 29:196-199.
- PEETERS, M.; GEYSENS, B.; CLAUD, D., et al.: «Clustering of increased small intestine permeability in families with Crohn's disease». *Gastroenterology*, 1997. 113:802-807.
- CHIODINI, RJ.; VAN KRUNINGEN, H.; TAYER, WT., et al.: «Possible role of mycobacteria in inflammatory bowel disease. I. An unclassified Mycobacterium species isolated from patients with Crohn's disease». *Dig. Dis. Sci.*, 1984. 29:1.073-1.079.
- MCDERMOTT, PP.: «Immunology of inflammatory bowel disease». *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 1998. 14:289-294.
- HORNQUIST, CE.; LU, X.; ROGERS-FANI, PM., et al.: «Gai2 deficient mice with colitis exhibit a local increase in memory CD4⁺ T cells and proinflammatory Th1 type cytokines». *J. Immunol.*, 1997. 158:1.068-1.077.
- PARRONCHI, P.; ROMAGNANI, P.; ANNUNZIATO, F., et al.: «Type 1 T helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease». *Am. J. Pathol.*, 1997. 150:823-832.
- VAN DEVENTER, SJH.: «Cytokines and cytokine-based therapies». *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 1998. 14:317-321.
- COMINELLI, F.; KAM, L.: «Inflammatory mediators of inflammatory bowel disease». *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 1993. 9:534-543.
- VAN DEVENTER, SJH.: «Tumor necrosis factor and Crohn's disease». *Gut*, 1997. 40:443-448.

18. TARGAN, SR.; HANAUER, SB.; VAN DEVENTER, SJH., et al.: «A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease». *N. Engl. J. Med.*, 1997. 337:1.029-1.035.
19. STACK, VA.; MANN, SD.; ROY, AJ., et al.: «Randomised controlled trial of CDP 571 antibody to tumour necrosis factor alpha in Crohn's disease». *Lancet*, 1997. 349:521-524.
20. BAUDITZ, J.; HAEMLING, J.; ORTNER, M. et al.: «Treatment with tumour necrosis factor inhibitor oxpentifylline does not improve corticosteroid dependent chronic active Crohn's disease». *Gut.*, 1997. 40:440-474.
21. GROUX, H.; OCARRA, A.; BIGLER, M., et al.: «A CD4 (+) T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis». *Nature*, 1997. 389:(6652):737-742.
22. BERG, DJ.; DAVIDSON, N.; KUHN, R., et al.: «Enterocolitis and colon cancer in interleukin-10-deficient mice are associated with aberrant cytokine production and CD4 (+) TH1-like responses». *J. Clin. Immunol.*, 1996. 98:1.010-1.020.
23. PAJKRT, D.; CANOGLIO, L.; TIELVABUUL, MCM., et al.: «Attenuation of proinflammatory response by recombinant human IL-10 in human endotoxemia, effect of timing of recombinant IL-10 administration». *J. Immunol.*, 1997. 158:3.971-3.977.
24. VAN DEVENTER, SJH., ELSON, CO.; FEDORAK, RN., et al.: «Multiple doses of intravenous interleukin-10 in steroid refractory Crohn's disease». *Crohn's Disease Study Group. Gastroenterology*, 113:383-389.
25. FOLWACZNY, C.; NOEHL, N.; TSCHOR, K., et al.: «Goblet cell autoantibodies in patients with inflammatory bowel disease and their first-degree relatives». *Gastroenterology*, 1997. 113: 101-106.
26. DATAN, I.; RACHMILEWITZ, D.: «Inflammatory mediators in inflammatory bowel disease». *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 1998. 14:295-299.
27. PETERSON, JW.; DICKEY, DW.; SAINI, SS., et al.: «Phospholipase A2 activating protein and idiopathic inflammatory bowel disease». *Gut.*, 1996. 39:598-704.
28. HAUKEY, CJ.; DUBE, LM.; ROUNTREE, LV.; LINNEN, PJ.; LANCASTER, JF., and the European Zileuton Study Group for Ulcerative Colitis: «A trial of zileuton versus mesalazine or placebo in the maintenance of remission of ulcerative colitis». *Gastroenterology*, 1997. 112:718-724.
29. ROBERTS, WC.; SIMON, TJ.; BERLIN, RG., et al.: «Leukotrienes in ulcerative colitis: results of a multicenter trial of a leukotriene biosynthesis inhibitor, MK-591». *Gastroenterology*, 1997. 112:725-732.
30. TANIGUCHI, T.; TSUKADA, H.; NAKAMURA, H., et al.: «Effects of thromboxane A2 receptor antagonist in an animal model of inflammatory bowel disease». *Digestion*, 1997. 58:476-478.
31. CAMPBELL, JM.; FAHEY, GC.; LICHTENSTEIGER, CA., et al.: «An enteral formula containing fish oil, indigestible oligosaccharides, gum arabic and antioxidants affects plasma and colonic phospholipid fatty acid and prostaglandin profiles in pigs». *J. Nutr.*, 127:137-145.
32. KALD, B.; SMEDI, K.; OLAISSON, C., et al.: «Platelet-activating factor acetylhydrolase activity in intestinal mucosa and plasma of patients with Crohn's disease». *Digestion*, 1996. 57:472-477.
33. KIMURA, H.; MIURA, S.; SHICEMATSU, T., et al.: «Increased nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase activity in colonic mucosa of patients with active ulcerative colitis and Crohn's disease». *Dig. Dis. Sci.*, 1997. 42:1.047-1.054.
34. RIBBONS, KA.; CURRIE, MG.; CONNOR, JR., et al.: «The effect of inhibitors of inducible nitric oxide synthase on chronic colitis in rhesus monkey». *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 1997. 280:1.008-1.015.
35. RAMAKRISHNA, BS.; VARGHESE, P.; JAYAKUMAR, S., et al.: «Circulating antioxidants in ulcerative colitis and their relationship to disease severity and activity». *J. Gastroenterol. Hepatol.*, 1997. 12:490-494.
36. YOSHIKAWA, T.; YAMAGUCHI, T.; YOSHIDA, N., et al.: «Effect of Z-103 on TNB-induced colitis in rats». *Digestion*, 1997. 58:464-468.
37. WATANABE, T.; KUBATA, Y.; MUTO, T.: «Substance P containing nerve fibers in rectal mucosa of ulcerative colitis». *Dis. Colon Rectum*, 1997. 40:718-725.
38. YAMAMOTO, H.; MORICE, K.; KUSUGAMI, K., et al.: «Abnormal neuropeptide concentration in rectal mucosa of patients with inflammatory bowel disease». *J. Gastroenterol.*, 1996. 31:525-532.
39. SANDS, BE.: «Critical features of inflammatory bowel disease». *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 1998. 14:300-305.
40. KAUFMAN, SS.; VANDERHOOF, JA.; YOUNG, R., et al.: «Gastroenteric inflammatory in children with ulcerative colitis». *Am. J. Gastroenterol.*, 1997. 92:1.209-1.212.
41. MITOMI, H.; ATARI, E.; UESUGI, M., et al.: «Distinctive diffuse duodenitis associated with ulcerative colitis». *Dig. Dis. Sci.*, 1997. 42:684-693.
42. RUSSEL, MG.; DORANT, E.; BRUMMER, P.-JM., et al.: South Limburg Inflammatory Bowel Disease Study Group: «Appendectomy and the risk of developing ulcerative colitis or Crohn's disease: results of a large case-control study». *Gastroenterology*, 1997. 113:377-382.
43. POCCHIOLI, G.; STOCHI, L.; LAURETTI, S., et al.: «Duodenal involvement of Crohn's disease». *Dis. Colon Rectum*, 1997. 40:179-183.
44. STAUN, M.; TJELLEN, L.; THALE, M., et al.: «Bone mineral content in patients with Crohn's disease». *Scand. J. Gastroenterol.*, 1977. 32: 226-232.
45. SEMEAO, EJ.; STALLINGS, VA.; PECK, SN., et al.: «Vertebral compression fractures in pediatric patients with Crohn's disease». *Gastroenterology*, 1997. 112:1.710-1.713.
46. GODET, PG.; COWIE, R.; WOODMAN, RC., et al.: «Pulmonary function abnormalities in patients

- with ulcerative colitis». *Am. J. Gastroenterol.*, 1997. 92:1.154-1.156.
47. JACKSON, LM.; O'GORMAN, PJ.; O'CONNELL, J., et al.: «Thrombosis in inflammatory bowel disease: clinical setting procoagulant profile and Factor V Leiden». *Q. J. Med.*, 1997. 90:183-188.
 48. RASMUSSEN HH.; FALLINGBORG, JF.; MORTENSEN, PB., et al.: «Hepatobiliary disfunction and primary sclerosing cholangitis in patients with Crohn's disease». *Scand. J. Gastroenterol.*, 1997. 32:604-610.
 49. MARCHESA, P.; LASHNER, BA.; LAVERY, IC., et al.: «The risk of cancer and dysplasia among ulcerative patients with primary sclerosing cholangitis». *Am. J. Gastroenterol.*, 1997. 92:1.285-1.288.
 50. LÓPEZ-CUBERO, SO.; SULLIVAN, KM.; McDONALD, GB.: «Course of Crohn's disease after allogeneic marrow transplantation». *Gastroenterology*, 1998. 114:434-440.
 51. RUTGEERT, P.; LOFBERG, R.; MALCHOW, H., et al.: «A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease». *N. Engl. J. Med.*, 1994. 331:842-845.
 52. THOMSEN, OO.; CORTOT, A.; JEWELL, D., et al.: For The International Group Budesonide-Mesalazine Study: «A comparison of budesonide and mesalazine for active Crohn's disease». *N. Engl. J. Med.*, 1998. 339:370-374.
 53. COLOMBEL, JF.; LEMANN, M.; CASSAGNOU, M., & GETAID: «A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease (abstract)». *Gastroenterology*, 1997. 112:A951.
 54. SANDBORN, WJ.; VAN OS, EC.; ZINS, BJ, et al.: «An intravenous loading dose of azathioprine decreases the time to response in patients with Crohn's disease». *Gastroenterology*, 1995. 109:1.806-1.817.
 55. HANAUER, SB.; SMITH, MB.: «Rapid closure of Crohn's disease fistulas with continuous intravenous cyclosporin A». *Am. J. Gastroenterol.*, 1993. 88:646-649.
 56. FRIEDMAN, S.; MARION, JF.; SCHERL, E., et al.: «The treatment of choice for pyoderma gangrenosum complicating IBD: intravenous cyclosporin (abstract)». *Gastroenterology*, 1997. 112:A975.
 57. SANDBORN, WJ.: «Preliminary report on the use of oral tacrolimus (FK506) in the treatment of complicated proximal small bowel and fistulizing Crohn's disease». *Am. J. Gastroenterol.*, 1997. 92:876-879.
 58. LOCHS, H.; MAYER, M.; FLEIG, WE.; MORTENSEN, FB.; BAUER, P., & the ECCDS VI Study Group: «Prophylaxis of postoperative relapse in Crohn's disease with mesalazine (Pentasa) in comparison to placebo (abstract)». *Gastroenterology*, 1997. 112:A1.027.
 59. MC LEOD, RS.; WOLFF, BG.; STEINHART, AH., et al.: «Prophylactic mesalazine treatment decreases postoperative recurrence of Crohn's disease». *Gastroenterology*, 1995. 109:404-413.
 60. GREENBERG, GR.; FEAGAN, BG.; MARTIN, F., et al.: «The Canadian IBD Group: «Oral budesonide as maintenance treatment for Crohn's disease: a placebo-controlled, dose-ranging study». *Gastroenterology*, 1996. 110:45-51.
 61. LEHMANN, M.; BOUHNIK, Y.; KMECIK-LE CORGUILLE, M., et al.: «Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine in patients intolerant to azathioprine (abstract)». *Gastroenterology*, 1997. 12:1.025.
 62. SUTHERLAND, LR.; MAY, GR.; SHAFFER, EA.: «Sulfasalazine revisited: a meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis». *Ann. Intern. Med.*, 1993. 118:540-549.
 63. SUTHERLAND, LR.; ROTH, DE.; BECK, PL.: «Alternatives to sulfasalazine: a meta-analysis of 5-ASA in the treatment of ulcerative colitis». *Inflamm. Bowel Dis.*, 1997. 3:65-68.
 64. KELLER, R.; STOLL, R.; FOERSTER, EC., et al.: «Oral budesonide therapy for steroid-dependent ulcerative colitis: a pilot trial». *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1997. 11:1.047-1.052.
 65. HYDE, GM.; THILAINAYAGAM, AV.; JEWELL, DP.: «Intravenous cyclosporin as a rescue therapy for severe attacks of ulcerative colitis: time for a reappraisal?». *Gastroenterology* (abstract), 1997. 112:A1.002.
 66. SANDBORN, WJ.; TREMAINE, WJ.; OFFORD, KP, et al.: «Transdermal nicotine for mildly to moderately active ulcerative colitis: a randomized, double-blind placebo-controlled trial». *Ann. Intern. Med.*, 1997. 126:364-371.
 67. GREEN, JT.; THOMAS, GAO; RHODES, J., et al.: «Nicotine enemas for active ulcerative colitis: a pilot study». *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1997. 11:859-963.
 68. KORZENIK JR.: «IBD: The case for heparin therapy». *Inflamm. Bowel Dis*, 1997. 3:87-94.
 69. KRUIS, W.; SCHUTZ, E.; FRIC, P., et al.: «Double-blind comparison of an oral *Escherichia coli* preparation and mesalazine in maintaining remission of ulcerative colitis». *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 1997. 11:853-858.
 70. NEURATH, ME.; PETTERSSON, S.; MEYER ZUM BUSCHENFELDE, KG., et al.: «Local administration of anti-sense phosphorothioate oligonucleotides to the p65 subunit of NFkappaB established experimental colitis in mice». *Nat. Med.*, 1996.2:998-1.004.
 71. LASHNER, BA.; PROVENCHER, KS.; SEIDNER, DL., et al.: «Effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis». *Gastroenterology*, 1997. 112:29-32.