

Tratamientos más utilizados en la colitis ulcerativa

Daisy Carbajal-Quintana

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6414, La Habana, Cuba. daisy.carbajal@cnic.edu.cu

Recibido: 13 de febrero de 2015.

Aceptado: 4 de mayo 2015.

Palabras clave: colitis ulcerativa, tratamiento médico, 5-ASA, corticosteroides, inmunosupresores, bloqueadores FNT- α .

Key words: ulcerative colitis, medical treatment, 5-ASA, corticosteroids, immunosuppressives, TNF- α blocker.

RESUMEN. Teniendo en cuenta la importancia de la colitis ulcerativa, el objetivo de esta revisión consiste en la aproximación al manejo de enfermedad haciendo énfasis en los tratamientos. La colitis ulcerativa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica caracterizada por la inflamación de la mucosa del colon y el recto. Es una enfermedad multifactorial, con una interacción compleja de factores genéticos y ambientales. Los síntomas más frecuentes son diarrea, dolor abdominal y heces con sangre, sin embargo, a pesar de los avances terapéuticos, la morbilidad de esta enfermedad es alta, afectando la calidad de vida de los pacientes. La elección del tratamiento depende de la severidad, localización y el curso de la enfermedad. La primera línea terapéutica para inducir y mantener la remisión en pacientes con colitis ulcerativa de media a moderada corresponde a los derivados del 5-ASA, los aminosalicilatos (ácido 5-aminosalicilato), también denominados mesalamina. La sulfasalazina fue el primer medicamento de este grupo utilizado pero resultó tóxico debido a la sulfapiridina molécula utilizada como transportadora. Otras formulaciones (olsalazida, balsalazida, salofalk, pentasa), con menos efectos adversos han sido ensayadas con buenos resultados. En pacientes refractarios a la mesalamina se utilizan los esteroides (prednisolona, hidrocortisona, beclometasona y budesonida), los inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina, ciclosporina A, metotrexate) y los inhibidores del FNT- α como el infliximab, adalimumab y certolizumab pegol). Nuevos tratamientos están siendo ensayados para lograr una remisión más efectiva de la enfermedad.

ABSTRACT. Given the importance of ulcerative colitis, the aim of this review is on approach to disease management emphasizing treatments. Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory disease characterized by inflammation of the lining of the colon and rectum. It is a multifactorial disease with a complex interaction of genetic and environmental factors. Diarrhea, abdominal pain and bloody are frequently symptoms. This disease, however, despite It can be treated with medications that induce and maintain remission as well as a better quality of life of the patients. Advances in treatment, the morbidity of this disease is high, affecting the quality of life of patients. The choice of treatment depends on the severity, location and course of the disease. The first line therapy to induce and maintain remission in patients with ulcerative colitis of mild to moderate, corresponds to the derivatives of 5-ASA, aminosalicylates, (5-aminosalicylate acid)

also called mesalamine. Sulfasalazine was the first drug used in this group, but was toxic due to the sulfapyridine, drug used as a carrier molecule. New formulations (olsalazida, balsalazide, Salofalk, Pentasa), with fewer adverse effects have been tested with good results. In patients refractory to Mesalamine are used steroids (prednisolone, hydrocortisone, beclomethasone and budesonide), immunomodulators (azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate) and TNF-alpha such as infliximab, adalimumab and certolizumab pegol). New treatments are being tested to achieve a more effective remission.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal, es una enfermedad crónica recidivante que se caracteriza por presentar episodios de exacerbación y remisión de los síntomas, que pueden ocurrir de manera espontánea como respuesta a infecciones, estrés o enfermedades y pueden afectar diversas porciones del tubo digestivo. Su etiología no es muy conocida, sin embargo, en la última década se han observado considerables avances.^{1,2} Esta patología comprende dos entidades: la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerativa.

La colitis ulcerativa (CU), objeto de esta revisión, es una enfermedad inflamatoria crónica del intestino grueso que afecta la mucosa y submucosa del colon y el recto en la mayoría de los pacientes.³⁻⁶ Es una enfermedad multifactorial, con una interacción compleja de factores genéticos y ambientales con la consiguiente activación del sistema inmune de la mucosa intestinal,^{2,7-9} y aunque en los últimos tiempos se ha incrementado la comprensión y el conocimiento de dichos factores, la patogénesis de la enfermedad permanece aún poco conocida.¹⁰

Entre los factores de riesgo más comunes se encuentran: el consumo de dietas inadecuadas, los medicamentos, las vacunaciones, variaciones estacionales, los agentes infecciosos gastrointestinales, el estrés, los anticonceptivos orales, las sustancias químicas ambientales, la higiene, las transfusiones sanguíneas y el entorno social, entre otros.¹¹

Estudios epidemiológicos realizados declaran que la mayor incidencia de esta enfermedad se reporta en poblaciones del Oeste de Europa y América del Norte,¹² siendo también común en países de América Central y del Sur. La menor incidencia se presenta en países de África y Asia, y se piensa esta asociada a los diferentes niveles de industrialización.¹³ Se ha descrito, que la incidencia de la enfermedad es de dos a cuatro veces mayor en la población judía, observándose una mayor frecuencia entre judíos europeos y americanos.¹⁴ En cuanto a la raza, la enfermedad se presenta con una mayor incidencia en la raza blanca y su distribución es similar tanto en hombres como en mujeres. Estudios realizados plantean que puede ocurrir por igual en ambos sexos en una proporción 1:1.^{10,15,16} Con respecto a la edad se ha demostrado que tiene una presentación bimodal, con un pico importante entre la tercera y la cuarta década de vida^{17,18} y un segundo pico en personas con más de 60 años.^{16,19}

La sintomatología es variable y entre los síntomas más frecuentes se describe el dolor abdominal, las urgencia rectal y las diarreas que, aunque generalmente no son líquidas ni abundantes, tienden a estar acompañadas de moco y sangre (diarrea exudativa), estando asociadas casi siempre a tenesmos. Los casos más severos presentan pérdida de peso, taquicardia, astenia, fiebre, anemia y distensión intestinal.²⁰ Durante los periodos activos de la CU, el abdomen es doloroso a la palpación presentando similitud con los episodios de abdomen agudo acompañado de fiebre. También se han descrito manifestaciones extra intestinales tales como escleritis, uveítis, artropatías periféricas, entre otros,^{5, 21,22} así como el incremento de la aparición del cáncer colorectal en el 1% de los pacientes que padecen esta enfermedad, dependiendo de la duración y extensión de la misma.²³

El diagnóstico de la CU requiere primeramente de un examen físico completo y la revisión de la historia clínica del paciente a cerca de los síntomas, (nauseas, vómitos, fiebre, pérdida de peso entre otros) hospitalizaciones recientes, etc.⁵ Esta evaluación inicial debe incluir pruebas de

laboratorio como exámenes coprológicos y coprocultivos de rutina para eliminar las causas de diarreas bacterianas virales o parasitarias y un hemograma completo que incluye la velocidad de eritrosedimentación, la proteína C reactiva, los electrolitos, la albúmina y la ferritina, etc).²⁴ También se determinarán los anticuerpos citoplasmáticos antineutrofilicos citoplasmáticos (p-ANCA) y anticuerpos anti *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Estudios realizados han demostrado que pruebas positivas para el antígeno p-ANCA corroboran que se está en presencia de una CU.^{25,26}

La colonoscopia es otro medio importante en el diagnóstico de la CU, brindando información sobre la extensión y severidad de la enfermedad.²⁷⁻²⁹ La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear tienen un uso limitado, y se utilizan a la hora de evaluar la actividad y complicaciones de la enfermedad.³⁰

La inflamación aguda compromete la integridad de la mucosa y se caracteriza por la infiltración de mastocitos, neutrófilos, eosinófilos y macrófagos activados, células que se correlacionan con la severidad de la enfermedad y son reclutadas en respuesta a la liberación de mediadores pro-inflamatorios^{26, 31} que contribuyen a la amplificación de la respuesta inflamatoria.

Estudios previos han demostrado que la regulación de las enzimas cicloxigenasa (COX-1, COX-2) y 5-lipooxigenasa (LOX)¹⁶ en la CU, tienen un importancia primordial dentro de la terapéutica de la enfermedad. Adicionalmente, las citoquinas inmunoreguladoras y pro-inflamatorias como las interleuquinas-1 (IL-1), IL-6, IL-8, y el factor de necrosis tumoral-alfa (FNT- α), las prostaglandinas (PG) como la PGE₂ y los leucotrienos (LT) como el LTB₄ se encuentran significativamente elevados en la mucosa intestinal inflamada y juegan un importante papel en la modulación de la inflamación lo cual está en correspondencia con la severidad de la enfermedad.^{10,32-34}

Tabla 1: Clasificación de Montreal según Severidad de la colitis ulcerativa.³⁶

Severidad de la Colitis Ulcerativa		Definición
S0	Remisión	Tres o menos deposiciones por día sin presencia de sangre.
S1	Media	Más de cuatro deposiciones por día, posiblemente con sangre.
S2	Moderada	De cuatro a seis deposiciones con sangre.
S3	Severa	Más de seis deposiciones con sangre como fiebre, hemoglobina por debajo de 10.5 g/dL y frecuencia cardiaca por encima de 90/min.

S. severidad.

Una vez realizado el diagnóstico de la enfermedad y determinada la extensión y la severidad, el grado de actividad, el curso de la enfermedad, la frecuencia de recaídas, las manifestaciones extraintestinales, y las medicaciones previas, etc, se procede a la selección del tratamiento, con el objetivo de inducir y mantener la remisión de los síntomas y signos y mejorar la calidad de vida del paciente, aspecto primordial en el tratamiento seleccionado.

Tabla 2. Clasificación de Montreal según Extensión de la colitis ulcerativa. ³⁶

Extensión de la Colitis Ulcerativa	Anatomía
E1	Proctitis ulcerativa Limitado a recto, distal a unión rectosigmoidea
E2:	Colitis izquierda Compromiso distal hacia el ángulo esplénico
E3	Colitis extensa (Pancolitis) Se extiende de forma proximal hacia el ángulo esplénico

E. Extensión.

El papel de una dieta y nutrición enteral en el manejo de las enfermedades intestinales, específicamente en la etiopatogenia de las enfermedades inflamatorias intestinales no está muy clara aún. ³⁷⁻³⁹

Se considera que una buena nutrición es importante en el manejo de la CU, ya que ha sido reportado que cambios en la dieta pueden ayudar a reducir los síntomas. ⁴⁰ Sin embargo, existen diferentes criterios a cerca de la contribución de la dieta en la aparición y transcurso de la enfermedad. Así, hay autores que opinan que una dieta rica en vegetales se asocia con una disminución del riesgo de padecer de la CU y que una dieta rica en grasas, PUFAs, ácidos grasos omega-6, y carne ha sido asociada con un incremento de la enfermedad. ⁴¹

Otros autores consideran que el consumo de fibras a partir de cereales, granos integrales o salvado no se ha asociado consistentemente con la aparición de la enfermedad. ⁴² El consumo de carbohidratos tampoco ha sido asociado con el riesgo de padecer CU y un estudio confirmó que el consumo de azúcar incrementó el riesgo de padecerla. ^{43,44}

Teniendo en cuenta la diversidad de criterios, estudios prospectivos que involucren el papel de la dieta habitual en la CU, así como su relación con la aparición de recaídas deberán ser realizados. Entre los tratamientos farmacológicos más utilizados se encuentran los derivados de los 5-aminosalicilatos (5-ASAs), corticosteroides e inmunosupresores o inhibidores del FNT- α .

Derivados de los 5-ASA

Hasta este momento, los medicamentos pertenecientes al grupo de los aminosalicilatos (ácido 5-aminosalicilato (5-ASA), también denominados mesalamina, son los más ampliamente utilizados como terapia de elección en pacientes con CU de media y moderada severidad. Estos fármacos pueden ser administrados tanto por vía oral como aplicados tópicamente, logrando en muchos casos la remisión de la enfermedad. ^{30-33 32-35 45-48}

La sulfasalazina (Azulfidina), siendo un fármaco desarrollado en 1942 para el tratamiento exitoso de la artritis reumatoide, se convirtió subyacentemente en la década de los años 60 en el fármaco de elección para combatir los síntomas y signos de la CU. ⁴⁹

La sulfasalazina contiene un 40 % de 5-ASA y consiste en una molécula de mesalamina unida a un antibiótico derivado de la sulfa (sulfapiridina) mediante un enlace azo. Este antibiótico actúa como transportador para impedir la rápida absorción de este en el estómago, cuando la sulfasalazina alcanza la región colónica, la enzima azoreductasa, presente en las bacterias coliformes escinden la unión entre estas dos moléculas, dando lugar a 2 compuestos activos, donde la sulfapiridina es absorbida, metabolizada por el hígado y excretada por la orina, mientras que el 5-ASA es acetilado por el epitelio del colon y permanece en él, alcanzando porcentajes de concentración entre el 11 y el 33 %, siendo efectivos para el tratamiento de la CU. ⁵⁰⁻⁵²

Debido a la presencia de la sulfapiridina, la sulfasalazina presenta numerosos efectos adversos tales como náuseas, vómitos, dolor de cabeza y abdominal, fiebre, reacciones alérgicas, erupción

cutánea, disminución del conteo de células blancas, hepatitis, pancreatitis, inflamación de los riñones y reducción del conteo de espermatozoides.⁵³

A partir del conocimiento de que fue la sulfapiridina la principal responsable de los efectos adversos de la sulfasalazina, y con el fin de eliminar estos efectos indeseables, se han desarrollado en las últimas décadas nuevas formulaciones alternativas o prodrogas que precinden de ella, mejoran la tolerabilidad y permiten la entrega óptima de mayores dosis a las áreas de enfermedad activa.

A partir de aquí, se describe la existencia de tres grupos, en el primero encontramos la Olsalazina conformada por dos moléculas de 5-ASA (89%) unidas por un enlace azo como un dímero con una biodisponibilidad colónica entre un 14 y 31%. La Balsalazida miembro del segundo grupo que consiste en una molécula de 5-ASA unida también por un enlace azo a un transportador inerte, la 4-amino-benzoil-beta-alanina, que contiene un 35% de 5-ASA y la biodisponibilidad se encuentra entre un 12% y un 35%.⁵⁴ ambos fármacos, han mostrado ser tan efectivos como la sulfasalazina para tratar las formas activas de la enfermedad, así como lograr la remisión y presentan menos efectos adversos, todo lo cual favorece su indicación.

Un tercer grupo incluye formulaciones cubiertas con polímeros gastroresistentes, que permiten que el 5-ASA se libere de forma controlada.^{55,56} La unión del 5-ASA con el polímero denominado Eudragit-S permite que la molécula se libere a pH-7 en el íleon terminal y el colon derecho y su unión con el Eudragit-L, cuando se combina con un buffer de bicarbonato de sodio/glicina a pH > 6, permite que se libere en el yeyuno distal y el íleon proximal retardando por lo tanto la liberación de la droga activa. Para proteger el 5-ASA, también se han implementado formulaciones de liberación controlada como la Pentasa, que consiste en la unión del 5-ASA a microgránulos recubiertos con una membrana semipermeable de etilcelulosa que permite que durante el tránsito por el intestino delgado y grueso que la mesalazina difunda a través de dicha membrana por mecanismos osmóticos a diferentes valores del pH fisiológico, liberándose gradualmente en el tracto intestinal, comenzando en el duodeno y continuando a través del yeyuno, íleon, colon y recto con una biodisponibilidad entre un 20 y un 30%.⁵⁷

Por último se ha desarrollado otra tecnología galénica, la Multi-Matriz MMX, que consiste en una estructura formada por un polímero hidrofílico con entrecruzamiento de cadenas que facilita la humectación del comprimido conduciendo a la liberación gradual, homogénea y retardada del compuesto activo en el colon y el recto ayudando a mantener la adherencia al tratamiento (Tabla 3).^{58,59}

La utilidad de los 5-ASA en el tratamiento de la CU fue descubierta empíricamente hace más de 50 años, sin embargo, su mecanismo de acción aún se investiga. Estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los aminosalicilatos poseen un mecanismo multifactorial que influye en la reparación tisular, actividad inmunosupresora, inhibición de la síntesis de citoquinas (IL-1, FNT- α , NF-kB IL-2, IL-8), el factor de transcripción nuclear- kB (NF-kB) que reducen la unión del interferón-gamma (IFN- γ) a su receptor.^{60,61}

Otro mecanismo propuesto para el 5-ASA es la inhibición de la ciclooxigenasa (COX) y la lipooxigenasa (LOX), enzimas que catalizan la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas y leucotrienos pro-inflamatorios respectivamente.^{62,63}

Estudios recientes han demostrado que los medicamentos del grupo 5-ASA actúan mediante la activación del receptor- γ activador del proliferador del peroxisoma nuclear, (PPAR- γ) miembros de una super familia de receptores nucleares que se expresan a altos niveles en las células epiteliales colónicas, y el tejido adiposo y sus ligandos están involucrados en la regulación de la inflamación.⁶⁴

Tabla 3. Diferentes formulaciones de las mesalazinas ⁵⁸

Nombre Genérico	Nombre comercial	Formulación	Sitio de entrega
Sulfasalazina	Azulfidine	5-ASA unida a la sulfapiridina por un enlace azo (tableta)	Colon
Olsalazina	Dipentum	Dimero de 5-ASA unido por un enlace azo (cápsula de gelatina)	Colon
Balsalazida	Colazide, Colazal	5-ASA unida al 4-aminobenzoil-beta-alanina por un enlace azo (tableta)	Colon
Mesalamina	Asacol	Tabletas recubiertas con Eudragit-S (liberada a pH \geq 7,0)	Ileum terminal, colon
Mesalamina	Salofalk Mesasal Claversal	Tabletas recubiertas con Eudragit-L (liberada a pH \geq 6.0)	Yeyuno Distal, ileum proximal
Mesalamina	Pentasa	Microgránulos recubiertos de etilcelulosa (de liberación dependiente del tiempo) (comprimido, cápsula y sobrecito)	Duodeno, yeyuno ileum, colon
Mesalamina	Mesalamina (pellets) Salofalk GranuStix	Pellets unidos a Eudragit-L-con un polímero adicional de acción retardada en el núcleo del pellet (liberación sostenida)	Intestino delgado distal y colon
Mesalamina	MMX mesalamine Lialda Mezavant	Tabletas recubiertas con una película de un polímero dependiente de pH y gastroresistente con un sistema Multi Matriz de matrices lipófilicas e hidrófilicas en el núcleo (liberación sostenida)	Ileum y colon

Un mecanismo independiente de la activación del PPAR- γ y no menos importante para la modulación de la inflamación intestinal por estos agentes es su efecto sobre la producción de radicales libres. El 5-ASA reduce el estrés oxidativo e influye en la capacidad antioxidante y la captación de radicales libres producidos por las células inflamatorias, ⁶⁵ inhibiendo además la proliferación celular y la inducción de apoptosis. ^{66,67}

Corticosteroides

Los corticosteroides resultan una segunda opción de tratamiento para lograr la remisión de la enfermedad, sobre todo en caso de no existir una respuesta satisfactoria en el paciente tratado con los derivados del 5-ASA.

Este tipo de fármaco son antiinflamatorios esteroidales que han sido indicados durante mucho tiempo para tratar la CU leve y moderada. Pueden administrarse en forma tópica (enemas y espumas) y por vía oral o parenteral.

Entre estos medicamentos se encuentran la prednisona, prednisolona, hidrocortisona, la beclometasona y la budesonida. ⁶⁸ Este último es un esteroide de segunda generación con una cubierta entérica que actúa localmente y es liberado en el íleon y el colon ascendente con una baja biodisponibilidad sistémica (10% al 15%), debido fundamentalmente al metabolismo hepático de primer paso del 90% y su transformación en metabolitos con poca o ninguna actividad biológica.

Los corticosteroides son efectivos, pero no deben ser utilizados en una terapia a largo plazo debido fundamentalmente a los efectos adversos que producen, tales como glaucoma, cataratas, hiperlipidemia, osteoporosis, retención de líquido, miopatía, diabetes y aterosclerosis, entre otras.⁵ Además, con el tratamiento prolongado, se incrementa el riesgo de infecciones oportunistas, sobre todo cuando se combinan con inmunosupresores.^{69,70}

Como parte de su mecanismo de acción los corticoides reducen la inflamación mediante el bloqueo de las manifestaciones inflamatorias, tales como, el incremento de la permeabilidad vascular, vasodilatación, infiltración de neutrófilos y adherencia a la pared vascular, así como la migración hacia la mucosa inflamada, debido en parte a la disminución de la respuesta a los leucotrienos y citoquinas quimiotácticas.⁷¹

Sin embargo, los pacientes con CU que no presenten una mejoría clínica en un periodo de 4 semanas son considerados refractarios y tributarios a otro tratamiento.

Inmunosupresores

Para el tratamiento de la CU severa y refractaria se utilizan los inmunomoduladores. La Azatioprina (Imuran, Azasan), y la 6-mercaptopurina (Purinethol) son antimetabolitos utilizados durante décadas para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, así como para evitar el rechazo de los trasplantes. La azatioprina es una prodroga que se convierte en el hígado a 6-mercaptopurina y es metabolizada por la tiopurina metiltransferasa a un metabolito inactivo, la 6-metilmercaptopurina. El mecanismo de acción coincide con una reducción de los niveles circulantes de las células asesinas naturales.

Ambos tratamientos producen numerosos efectos adversos, entre los que se encuentran, fiebre, erupción, náusea, diarrea, artralgia, trombocitopenia, leucopenia, pancreatitis, hepatitis, linfoma no-Hodgkin, y disfunción renal entre otros.

El metotrexate es un antagonista del ácido fólico con efectos anti-neoplásicos y antiinflamatorios, debido probablemente a la disminución de la producción de citoquinas pro-inflamatorias, a la inhibición de la síntesis de DNA e inducción de la apoptosis de linfocitos^{72, 73} y se utiliza en pacientes con colitis refractaria.

Por sus importantes efectos colaterales, no constituye una opción terapéutica en la práctica diaria, entre los efectos adversos más comunes se encuentran las náuseas, anorexia, y menos frecuentes estomatitis o diarrea. Otros efectos más severos incluyen la hepatotoxicidad y la neutropenia.⁷⁴

La Ciclosporina A (Sandimmune, Neoral) y el Tacrolimus (Prograf)⁵⁹ son polipéptidos inhibidores de la calcineurina y suprimen la inmunidad mediada por células al interferir selectivamente con la síntesis y la liberación de la interleucina-2, FNT- α e interferón (ITF- γ) induciendo apoptosis de las células T.

Entre los efectos adversos más comunes que producen se encuentran la parestesia, hipertensión, náusea, vómitos, dolor de cabeza, e hiperplasia gingival y el más importante es la nefrotoxicidad, que puede ser reversible cuando se suspende el tratamiento.⁷⁵⁻⁷⁷

Inhibidores del Factor de Necrosis Tumoral (FNT)

Diversos anticuerpos terapéuticos que tienen como diana fundamental al FNT son empleados en el campo de la gastroenterología y son estos los que han revolucionado el arsenal terapéutico en el tratamiento de la CU. El FNT- α es una proteína liberada por las células blancas activadas inician la inflamación y conducen al daño de la mucosa colónica, debido a la respuesta inmunológica del organismo.

La terapia con estos anticuerpos inhibidores del FNT- α como el infliximab, adalimumab y certolizumab pegol, entre otros, ha sido reservada para pacientes refractarios a la terapia convencional y aunque los mecanismos inflamatorios que subyacen en la colitis ulcerativa, no se conocen en su totalidad, estudios preclínicos y clínicos realizados han demostrado que los inhibidores del FNT- α juegan un importante papel en la patogénesis de esta enfermedad reduciendo la respuesta inmune y la inflamación.^{78,79}

El infliximab (Remicade), fue la primera terapia biológica aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) en el 2006 para su uso en pacientes con CU de moderada a severa y resultó beneficioso para inducir y mantener la remisión de la enfermedad.⁸⁰⁻⁸² Ensayos clínicos aleatorizados y controlados han demostrado este fármaco es beneficioso para controlar la enfermedad en pacientes intolerantes o refractarios al tratamiento con inmunosupresores o esteroides.

El infliximab, se encuentra contraindicado en pacientes con infecciones no controladas como la tuberculosis latente, la neuritis óptica e la insuficiencia cardíaca.

En el 2012, un segundo anticuerpo monoclonal el adalimumab, recibió la aprobación de la FDA.^{83,84} A pesar del arsenal terapéutico que existe para el tratamiento de la CU solo cerca de un 60% de los pacientes responden a una terapia convencional con infliximab o adalimumab, es por eso que la búsqueda de anticuerpos más efectivos continua siendo un objetivo fundamental dentro del desarrollo de la industria farmacéutica - biotecnológica.

Certolizumab Pegol (CTZ) (Simzia) es el tercer agente aprobado para el tratamiento de la CU. Consiste en un fragmento de anticuerpo humanizado que se administra por vía sc y posee ventajas sobre otros antagonistas del FNT- α ya que no cruza la barrera placentaria y no se excreta por la leche materna siendo el tratamiento de elección para mujeres embarazadas que padecen la enfermedad.^{85,86}

Para los pacientes con CU clasificada de moderada a severa que no han respondido a otras terapias se ha investigado una nueva opción, el Golimumab inhibidor también del FNT- α , que surgió recientemente (2013) y ha mostrado una respuesta clínica favorable al alcanzar la remisión y curación de pacientes resistentes a otros tratamientos.^{87,88}

Se han observado avances en el campo de la terapia biológica enfocada en moléculas novedosas, tales como, el natalizumab, visilizumab, fontolizumab, alicaforsen basiliximab estos últimos han sido evaluados en pacientes con CU refractarios al tratamiento con esteroides , pero datos sobre su efecto en cuanto a la remisión no han sido conclusivos.

CONCLUSIONES

En el presente trabajo se resumen algunos de los tratamientos efectivos más utilizados para la mejoría y la remisión de los síntomas en pacientes que padecen CU. El desarrollo de nuevas formas farmacéuticas que mejoren la disponibilidad de las drogas, así como la aplicación de agentes biológicos entre otros que han logrado mejorar la calidad de vida de los pacientes aquejados de esta enfermedad. Teniendo en cuenta que la CU es una enfermedad crónica y que los tratamientos son prolongados, nuevas formas farmacéuticas, cada vez más efectivas, seguras y mejor toleradas serán incorporadas al arsenal terapéutico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Triantafyllidis JK, Merikas E, Georgopoulos F. Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Des Devel Ther.* 2011; 5:185-210.
2. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2002; 347:417-29.
3. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, *et al.* IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2011; 60:571-607.
4. Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(27): 3204-12.
5. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology. Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105(3):501-23.
6. Loftus CG, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Tremaine WJ, Melton LJ, *et al.* Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940–2000. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13(3):254-61.
7. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, *et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis.* 2012; 6(10):965-90.
8. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, *et al.* Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis.* 2012; 6(10):991-1030.
9. Horst SN, Kane S. Multi-Matrix System (MMX®) mesalamine for the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis. *Expert Opin Pharmacother.* 2012; 13(15):2225-32.
10. Fazl Q Parray, Mohd L Wani, Ajaz A Malik, Shadab N Wani, Akram H Bijli, Ifat Irshad, *et al.* Ulcerative Colitis: A Challenge to Surgeons. *Int J Prev Med.* 2012; 3(11): 749-63.
11. Vergara O, Takahashi T, González QH. Conceptos actuales en colitis ulcerativa crónica Inespecífica. *Cir Gen.* 2006; 28:42-49.
12. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, Ollendorf D, Bousvaros A, Grand RJ, *et al.* The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5:1424-29.
13. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, *et al.* Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* 2012; 142:46-54.
14. Roth M, Petersen G, McElree C, Feldman E, Rotter J. Geographic origins of Jewish patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1989; 97(4):900-04.
15. Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* 1999; 28(2):255-81.
16. Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basics of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest.* 2007; 117:514-21.
17. Ham M, Moss AC. Mesalamine in the treatment and maintenance of remission of ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2012; 5(2):113-23.
18. Lakatos PL. Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down?. *World J Gastroenterol.* 2006; 12(38):6102-08.
19. Shanahan F. Ulcerative colitis. In: Hawkey CJ, Bosch J, Richter JE, Garcia-Tsao G, *Chan FKL, eds.* Textbook of Clinical Gastroenterology and Hepatology. 2nd ed. Oxford: Wiley-Blackwell; 2012:355-371.
20. Langan RC, Gotsch PB, Krafczyk MA, Skillinge DD. Ulcerative colitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician.* 2007; 76(9):1323-30.

21. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Jr, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, *et al.* Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis.* 2004; 10(3):207-14.
22. Mery CM, Robles-Díaz G. Colitis ulcerativa crónica inespecífica I: Generalidades y diagnóstico. En: Takahashi T. Enfermedades médico-quirúrgicas del colon, recto y ano. México D.F. ETM Editores, 2002; 40-8.
23. Kornbluth A, Sachar D. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in adults (Update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *American Journal of Gastroenterology.* 2004; 1372-85.
24. Marchioni BR, Sunanda Kane S. Current approaches to the management of new-onset ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol.* 2014; 7: 111-32.
25. Van Schaik FD, Oldenburg B, Hart AR, Siersema PD, Lindgren S, Grip O, *et al.* Serological markers predict inflammatory bowel disease years before the diagnosis. *Gut.* 2013; 62:683-8.
26. Fleshner PR, Vasiliauskas EA, Kam LY, *et al.* High level perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody (pANCA) in ulcerative colitis patients before colectomy predicts the development of chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. *Gut.* 2001; 49:671-77.
27. Bourreille A, Ignjatovic A, Aabakken L, Loftus EV, Jr, Eliakim R, Pennazio M, *et al.* Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: An international OMED-ECCO consensus. *Endoscopy.* 2009; 41:618-37.
28. Terheggen G, Lanyi B, Schanz S, Hoffmann RM, Böhm SK, Leifeld L, *et al.* Safety, feasibility, and tolerability of ileocolonoscopy in inflammatory bowel disease. *Endoscopy.* 2008; 40(8):656-63.
29. Fefferman DS, Farrell RJ. Endoscopy in inflammatory bowel disease: Indications, surveillance, and use in clinical practice. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005; 3:11-24.
30. Anupindi SA, Terreblanche O, Courtier J. Magnetic resonance enterography: inflammatory bowel disease and beyond. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2013; 21(4):731-50.
31. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2007; 448:427-34.
32. Azad S, Sood N, Sood A. Biological and histological parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis: a prospective study. *Saudi J. Gastroenterol.* 2011; 17:194-98.
33. Masoodi MP, Pearl DS, Eiden DS, Shute M, Janis K, Brown J, Calder P, *et al.* Altered colonic mucosal polyunsaturated fatty acid (PUFA) derived lipid mediators in ulcerative colitis: new insight into relationship with disease activity and pathophysiology. *PLoS* 2013; 8(10), e76532.
34. Carty E, De BM, Feakins RM, Rampton DS. Measurement of *in vivo* rectal mucosal cytokine and eicosanoid production in ulcerative colitis using filter paper. *Gut.* 2000; 46: 487-92.
35. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Sedail S, *et al.* Enfermedad inflamatoria intestinal: una perspectiva global. *Guía Mundial de la OMGE para el manejo de EII.* 2009; 18-19.
36. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, *et al.* Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005; 19 (Suppl A):5-36.
37. Diet as a risk factor for the development of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2000; 95:1008-1013.

38. Gentschew L, Ferguson LR. Role of nutrition and microbiota in susceptibility to inflammatory bowel diseases. *Mol Nutr Food Res*. 2012; 56:524-535.
39. Yamamoto T. Nutrition and diet in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2013; 29(2):216-21.
40. Richman E, Rhodes JM. Review article: evidence-based dietary advice for patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38:1156-71.
41. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(4):563-73.
42. Ananthakrishnan AN, Khalili H, De Silva PS, *et al*. Higher dietary fiber intake is associated with lower risk of Crohn's disease but not ulcerative colitis—a prospective study. Presented at Digestive Disease Week; May 19-22, 2012; San Diego, California. Abstract #863.
43. Yu-Fang Wang, Qin Ou-yang, Bing Xia, Li-Na Liu, Fang Gu, Kai-Fang Zhou, *et al*. Multicenter case-control study of the risk factors for ulcerative colitis in China. *World J Gastroenterol*. 2013; 19(11):1827-33.
44. Spooren CE, Pierik MJ, Zeegers MP, Feskens EJ, Masclee AA, Jonkers DM. Review article: the association of diet with onset and relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38(10):1172-87.
45. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. IBD Section, British Society of Gastroenterology Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2004; 53(Suppl 5):V1-V16.
46. Sutherland L, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD000543.
47. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK, *et al*. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106(4):601-16.
48. Cottone M, Renna S, Modesto I, Orlando A. Is 5-ASA still the treatment of choice for ulcerative colitis?. *Curr Drug Targets*. 2011; 10:1396-405.
49. Hanauer SB. Review article: Aminosalicylates in inflammatory bowel ulcerative colitis. *Aliments Pharmacol Ther*. 2004; 20(Suppl 4):60-5.
50. Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis [review] *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;10:CD000543.
51. Rochester J, Abreu MT. Ulcerative Colitis Therapy: Importance of Delivery Mechanisms. *Reviews in Gastroenterological Disorders*. 2005; 5:215-22.
52. Mahadevan U. Medical treatment of ulcerative colitis. *Clin Colon Rectal Surg*. 2004; 17(1):7-19.
53. Jiménez-García F, Argüelles-Arias L, Castro-Laria A, Caunedo-Álvarez J.M. Herrerías-Gutiérrez. 5-ASA: una vieja molécula muy actual en el tratamiento de la colitis ulcerosa. *Revista andaluza de patología digestiva*. 2012; 35(6):465-69.
54. Sandborn WJ. Oral 5-ASA therapy in ulcerative colitis: what are the implications of the new formulations?. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42(4):338-44.
55. Pokrotnieks J, Marlicz K, Paradowski L, Margus B, Zaborowski P, Greinwald R. Efficacy and tolerability of mesalazine foam enema (Salofalk foam) for distal ulcerative colitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2000; 14:1191-98.
56. Prantera C, Viscido A, Biancone L, *et al*. A new oral delivery system for 5-ASA: preliminary clinical findings for MMX. *Inflamm Bowel Dis*. 2005; 11:421-7.

57. Ceballos D, Guerra del Río, Navas V. Papel de los salicilatos en la colitis ulcerosa. Galénica y farmacocinética. En: Hinojosa J, Gomollón F, Navas V. Avances en colitis ulcerosa. Wolters Kluwer Lippincott Williams & Wilkins. 2011; 49-60.
58. Fiorino G, Fries W, De La Rue S, Malesci A, Repici A, Danese S. New drug delivery systems in inflammatory bowel disease: MMX and tailored delivery to the gut. *Curr Med Chem*. 2010; 17(17):1851-57.
59. Fernández-Becker NQ, Moss AC. Improving delivery of aminosalicylates in ulcerative colitis: effect on patient outcomes. *Drugs*. 2008; 68:1089-1103.
60. Rosenberg WM, Aronson JK, Jewell DP. Inhibition of binding of interferon-gamma to its receptor by salicylates used in inflammatory bowel disease. *Gut*. 1992; 33(10):1353-57.
61. Rachmilewitz D, Karmeli F, Schwartz LW, Simon PL. Effect of aminophenols (5-ASA and 4-ASA) on colonic interleukin-1 generation. *Gut*. 1992; 33: 929-32.
62. Peskar BM, Dreyling KW, May B, Schaarschmidt K, and Goebell H. Possible mode of action of 5-aminosalicylic acid. *Dig Dis Sci*. 1987; 32:51S-65S.
63. Stevens C, Lipman M, Fabry S, Moscovitch-Lopatin M, Almawi W, Keresztes S, *et al*. 5-Aminosalicylic acid abrogates T-cell proliferation by blocking interleukin-2 production in peripheral blood mononuclear cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995; 272: 399-406.
64. Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, Lefebvre P, Romano O, Auwerx J, *et al*. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med*. 2005; 18(8):1205-15.
65. Liang HL, Ouyang Q. A clinical trial of combined use of rosiglitazone and 5-aminosalicylate for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2008; 14:114-9.
66. Sharon P, Stenson WF. Enhanced synthesis of leukotriene B4 by colonic mucosa in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1984; 86: 453-60.
67. Allgayer H. Review article: mechanisms of action of mesalazine in preventing colorectal carcinoma in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 18: 10-4.
68. Biancone L, Gionchetti P, Del Vecchio Blanco G, Orlando A, Annese V, Papi C, *et al*. Beclomethasone dipropionate versus mesalazine in distal ulcerative colitis: a multicenter, randomized, double-blind study. *Dig Liver Dis*. 2007; 39:329-37.
69. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, *et al*. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2008; 134(4):929-36.
70. Sandborn WJ. Oral 5-ASA therapy in ulcerative colitis: what are the implications of the new formulations?. *J Clin Gastroenterol*. 2008; 42(4):338-44.
71. Salomón R. Enfermedad inflamatoria del intestino: colitis ulcerativa. *Gac Méd Caracas*. 2007; 115(3):183-201.
72. Pierik M, Rutgeerts P, Vlietinck R, Vermeire S. Pharmacogenetics in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2006; 12:3657-67.
73. Celtikci B, Lawrance AK, Wu Q, Rozen R. Methotrexate-induced apoptosis is enhanced by altered expression of methylenetetrahydrofolate reductase. *Anticancer Drugs*. 2009; (9):787-93.
74. Wahed M, Louis-Auguste JR, Baxter LM, Limdi JK, McCartney SA, Lindsay JO, *et al*. Efficacy of methotrexate in Crohn's disease and ulcerative colitis patients unresponsive or intolerant to azathioprine/mercaptopurine. *Alim Pharmacol Ther*. 2009; 30(6):614-20.
75. 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(3):287-93.

76. Baumgart DC, Pintoffl JP, Sturm A, Wiedenmann B, Dignass AU. Tacrolimus is safe and effective in patients with severe steroid-refractory or steroid-dependent inflammatory bowel disease--a long-term follow-up. *Am J Gastroenterol.* 2006; 101:1048-56.
77. Sood A, Midha V, Sood N, Mehta V, Jain S, Garg S, *et al.* Cyclosporine in the treatment of severe steroid refractory ulcerative colitis: a retrospective analysis of 24 cases. *Indian J Gastroenterol.* 2008; 27(6):232-35.
78. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2011; 365:1713-25.
79. Halpin SJ, Hamlin PJ, Greer PD, Warren L, Ford Alexander C. Efficacy of infliximab in acute severe ulcerative colitis: A single-centre experience. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(7):1091-97.
80. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, *et al.* Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005; 353(23):2462-76.
81. Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, Esser D, Wang Y, Lang Y, *et al.* Early mucosal healing with infliximab is associated with improved long-term clinical outcomes in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2011; 141:1194-1201.
82. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, *et al.* Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: the ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18(2):201-11.
83. Sandborn WJ, van AG, Reinisch W, Colombel JF, D'Haens G, Wolf DC, *et al.* Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012; 142:257-65.
84. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, *et al.* Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut.* 2011; 60:780-7.
85. Nesbitt A, Fossati G, Bergin M, Stephens P, Stephens S, Foulkes R, *et al.* Mechanism of action of certolizumab pegol (CDP870): *In vitro* comparison with other anti-tumor necrosis factor alpha agents. *Inflamm Bowel Dis.* 2007; 13:1323-32.
86. Horton S, Walsh C, Emery P. Certolizumab pegol for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Opin Biol Ther.* 2012; 12:235-49.
87. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, *et al.* Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014; 146(1):85-95.
88. Sandborn W, Marano C, Strauss R, Han C, Johanns J, Zhang H, *et al.* Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014; 146:96-109.