

CONCLUSIONES

La EII-P tiene una serie de hechos diferenciales respecto a la del adulto. El cuidado de estos pacientes por parte de unidades especializadas en Gastroenterología Pediátrica debe asegurar un cuidado integral que permita el adecuado control de la enfermedad en todos sus aspectos. El abordaje multidisciplinar y una atención especial a facetas críticas en estas edades, como es el crecimiento, el desarrollo y la maduración afectiva, deben estar contemplados en el abordaje del paciente con EII-P. La comunicación fluida y el trabajo consensuado entre el gastroenterólogo pediátrico y el digestólogo especializado en EII, serán cruciales a la hora de asegurar una correcta transición y una óptima continuidad en el cuidado de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valette PJ, Rioux M, Pilleul F, Saurin JC, Fouque P, Henry L, Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:839-49.
2. Borrelli O, Bascietto C, Viola F, Bueno de Mesquita M, Barbato M, Mancini V, et al. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2004;36:342-7. Sawczenko A, Sandhu B. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88:995-1000.
3. Carvalho RS, Abadom V, Dilworth HP, Thompson R, Oliva-Hemker M, Cuffari C. Indeterminate colitis: a significant subgroup of pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:258-62.
4. Romano C, Famiani A, Gallizzi R, Conmito D, Ferrau V, Rossi P. Indeterminate colitis: a distinctive clinical pattern of Inflammatory Bowel Disease in children. *Pediatrics* 2008;122:278-81.
5. ESPGHAN IBD working group. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis-The Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:1-7.
6. Turner D, Otley AR, Maeck D, Hyams J, de Brujine J, Uussouze K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133:423-32.

7. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryborski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:439-47.
8. Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:293-307.
9. Banerjee S, Bishop WP. Evolution of thiopurine use in pediatric inflammatory bowel disease in an academic center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:324-30.
10. Martín de Carpi J, Masiques L, García Romero R, Acuña C, Bernal C, Pinillos S, et al. Top-down Therapy with Infliximab and Azathioprine in Newly Diagnosed Paediatric Crohn's Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43(s2):s42.
11. Martín de Carpi J, Varea V. Respuesta a la suspensión de azatioprina en pacientes con enfermedad de Crohn en terapia combinada con infliximab. *An Pediatr (Barc)* 2009;70:271-7.
12. Martín de Carpi J, Vilar P, Prieto G, García Novo MD, Ribes C, Varea V. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in paediatric inflammatory bowel disease: a prospective pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:386-91.
13. Martín de Carpi J, Varea V. Clinical, endoscopic and histological remission in paediatric chronically active ulcerative colitis after prolonged treatment with selective granulocyte-monocyte adsorptive apheresis. *JCC* 2009 (Epub ahead of print)
14. Martín de Carpi J. Aspectos psico-sociales de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. Aceptación y adaptación a la enfermedad. *Gastroenterol Hepatol* 2009 (aceptado, pendiente de publicación).
15. Baldassano R, Ferry G, Griffiths A, Mack D, Markowitz J, Winter H. Transition of the patient with Inflammatory Bowel Disease from pediatric to adult care: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:245-8.
16. Hait E, Arnold JH, Fishman LN. Educate, communicate, anticipate. Practical recommendations for transitioning adolescents with IBD to adult health care. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:70-3.

TRATAMIENTO CON 5-ASA DE LA COLITIS ULCEROSA ¿QUÉ HAY DE NUEVO?

Javier Castro Alvario
S..de Aparato Digestivo CH A.Marcide
Area Sanitaria de Ferrol
Contacto: jacastro@meditex.es

INTRODUCCIÓN

Sulfasalazina, el primer agente 5-ASA (ácido 5-amino-salicílico), ha sido utilizado para tratar pacientes con colitis ulcerosa durante más de 50 años. Es difícil, por tanto, abrir nuevas posibilidades al empleo de este grupo de fármacos en la práctica clínica, pero no imposible debido a la intolerancia y/o alergia de algunos pacientes a la sulfasalazina, en la década de los 80 han emergido drogas alternativas libres de sulfamida diseñadas para liberar 5-ASA en el intestino delgado distal y colon. Estas formulaciones evitarían la absorción y metabolización en el intestino delgado proximal maximizando su eficacia.

Más recientemente, se ha centrado la atención en la cuestión de la adherencia a la terapia con 5-ASA. Casi un 60% de pacientes no toman los 5-ASA como sería recomendable¹ y su tasa de recurrencia es más alta que la de aquellos que cumplen correctamente el tratamiento Pocas "pastillas" y dosis menos frecuentes con similar eficacia son los nuevos objetivos de la investigación en formulaciones de 5-ASA.

La FDA aprobó dosis de 2,4 g/día de mesalazina oral de liberación retardada para inducción y mantenimiento en pacientes con colitis ulcerosa³ pero la experiencia clínica parece sugerir que dosis de 4,8 gr/día eran mejores para obtener respuesta terapéutica en casos con enfermedad moderadamente activa, aun considerando que los datos procedentes de ensayos controlados aparecieron con posterioridad y son controvertidos³.

Ciertamente con la disponibilidad de formulas con alta dosis de 5ASA (tabletas de 800 mg) parece que

al menos el cumplimiento terapéutico será mayor en general en todos los casos de colitis ulcerosa leve-moderada

Fármacos 5 ASA

Los derivados del 5-ASA más utilizados (mesalazina) permanecen como terapia de primera línea para pacientes con colitis ulcerosa leve-moderada, en base a una larga trayectoria de eficacia y seguridad⁴

La no-adherencia al tratamiento es sin embargo común, sobre todos en varones jóvenes que viven solos o en aquellos que toman medicación concomitante y se asocia a un incremento de recidiva 5 veces mayor comparado con los que toman al menos el 80% de la dosis prescrita. Los pacientes no cumplidores pueden serlo en parte por que toman múltiples tabletas o las toman muchas veces al día⁵

¿QUÉ HAY DE NUEVO EN LA TERAPIA CONVENCIONAL CON 5ASA?

Tratamientos Unidosis

Las formulaciones orales de 5-ASA una vez al día son preferibles si ofrecen eficacia comparable y favorecen la adherencia. Esta premisa parece correcta

Un estudio doble ciego con 362 pacientes⁶ randomizados para recibir Pentasa (Shire, Wayne, Pennsylvania, USA) 2 g en una toma o 1 g en dos tomas al día mostro un 12% más de tasa de remisión a 1 año (73.8 versus 63.6%) en el grupo unidosis. Los cuestionarios confirmaron mayor cumplimiento (P<0.05) y aceptación (P<0.001) en el mismo grupo. Los resultados finales todavía no ha sido publicados en "paper", pero los datos disponibles demuestran eficacia comparable en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa con Mesalazina MMX (Mezavant/Lialda,Shire) y Salofalk (Falk,Freibur,Germany)⁷ por lo que probablemente es un efecto de género más que del fármaco específico.

Nuevos sistemas de liberación Multi-Matrix (MMX)

La tecnología MMX aporta una cubierta pH-sensitiva que retrasa la liberación de 5-ASA hasta que la tableta alcanza el íleon terminal. Los jugos intestinales se cree que interactúan con los excipientes hidrofílicos convirtiéndola en un gel viscoso, que enlentece la difusión del 5-ASA en la luz del colon. Supuestamente otros excipientes lipofílicos reducen la rapidez de la disolución y extienden el proceso de liberación del principio activo. Claramente esto favorece la inducción y el mantenimiento de la remisión

Un estudio con 346 pacientes con colitis ulcerosa activa, leve-moderada⁸ consiguió remisión clínica y endoscópica de 40.5% que recibieron MMX 2.4 g/día en una dosis y 41.2% con 4.8 g/día en una dosis comparados con el 22.1% que recibieron placebo (P=0.01 y 0.007, respectivamente) y el 32.6% que recibieron Asacol (Procter & Gamble, Cincinnati, Ohio, USA) (ns). Un total de 451 respondedores de este y otro ensayo controlado con placebo⁹ fueron incluidos en un estudio de mantenimiento¹⁰. A los 12 meses, 64.4% del grupo de una vez al día y 68.5% de pacientes del grupo dos veces al día estaban en remisión clínica y endoscópica (P=0.351). De aquellos en remisión bien definida a la inclusión, 88.9 and 93.2%, respectivamente, mantenían remisión clínica. Esta terapia se hará popular, pero si la dosis única es todo lo que necesitamos para cualquier 5 ASA, habrá menos tentaciones para “cambiar de caballo”

Microprecipitados (Gránulos)

Los Micropellets de 5-ASA como Pentasa o los gránulos de Salofalk permiten dosis altas en un formato preferido por algunos pacientes. Han sido ensayados también sobre la base de una vez al día. Estudios preclínicos y farmacocinéticos que examinaron la cantidad de 5-ASA liberado de los pellets (Pentasa) comparándolo con las tabletas convencionales voluntarios sanos mostraron similar exposición sistémica y la misma liberación de principio activo en el íleon terminal y colon ascendente¹¹

Revaluación de altas dosis y combinaciones

El beneficio de 4.8 g/día de mesalazina sobre 2.4 g/día se limita a la mejoría sintomática más que a la re-

misión completa en colitis activa, leve o moderada como se ha confirmado en el importante ensayo ASCEND I¹² y en una revisión sistemática¹³. Combinaciones de 5-ASA tópico con terapia oral es más probable que aumenten la tasa de respuesta, por lo que deben continuar los esfuerzos para mejorar la tolerabilidad de los enemas de 5-ASA reduciendo su volumen [14]. En pacientes con colitis izquierda leve a moderada el tratamiento 5-ASA combinado oral (>2 g/día) y tópico es más efectivo que la terapia oral o rectal sola. Por tanto si un paciente no responde al tratamiento aislado, debe intentarse la combinación. También mejora los beneficios en colitis extensa con actividad leve-moderada¹⁵

Además, comienzan a estar disponibles fórmulas en supositorios de 1 g 5-ASA que se han mostrado eficaces usados una vez al día en la inducción de pacientes con enfermedad limitada al colon distal¹⁶

El 5-ASA rectal también es superior a placebo para mantenimiento de la remisión en colitis distal¹⁷. En un estudio multicéntrico doble ciego controlado, 95 pacientes con proctitis recibieron tras 2 semanas de remisión supositorios de Pentasa 1 g tres veces por semana o placebo durante 1 año o hasta la recidiva. Las tasas de recurrencia fueron significativamente menores en el brazo de Pentasa 3, 6 y 9 meses pero no a los 12 meses. Un meta-análisis sin embargo había demostrado superioridad de 5-ASA rectal sobre placebo para mantener la remisión en CU al año (OR 15.2, 95% CI 4.7–55.9)¹⁸

Tabla 1 5-ASA : FORMULACIONES DOSIS Y LUGAR DE LIBERACION

NOMBRE GENÉRICO DOSIS	FORMULA (tableta/capsula/bolsa)	LIBERACIÓN
Mesalazina (Pentasa) 1 500	Microgranulos cubiertos de celulosa	Duodeno a Recto
1000 2000 mg	(liberación lenta continua)	
Mesalazina (Asacol) 2 500 400	Tabletas cubiertas Eudragit S (liberación a pH > 7)	Íleon distal, Colon
800 mg		
Mesalazina (Mezavant / Lialda) 3 1200 mg	Cubierta MMX Eudragit-S	Íleon distal, Colon
Mesalazina (Salofalk) 4 Colon 250mg	Tabletas cubiertas Eudragit-L	Íleon medio-distal,
Mesalazina (Ipocol) 5 400 mg	Cubierta entérica Eudragit-S	Íleon distal, Colon
Sulfasalazina (Salazopirina) 6 500 mg	5-ASA ligado a sulfapiridina por enlace Azo	Colon
Balsalazida (Colazida) 7 750 mg	5-ASA ligado a 4-aminobenz-b-alan por enlace Azo	Colon
Olsalazine (Dipentum) 8 250 mg	Dímero-ASA ligado Colon	

- 1- Ferring Pharmaceuticals Ltd (Langley, Berkshire, UK; Wayne, PA, USA).
- 2- Procter and Gamble Pharmaceuticals Ltd (Egham, Surrey, UK; Cincinnati, OH, USA).
- 3- Shire Pharmaceuticals Ltd (Basingstoke, Hampshire, UK; Wayne, PA, USA).
- 4- Dr Falk Pharma UK Ltd (Bourne End, Buckinghamshire, UK; Freiburg, Germany).
- 5- Sandoz Pharmaceuticals Ltd (Hampshire, UK).
- 6- Azulfadine; Pharmacia and Upjohn Co. (New York, NY, USA).
- 7- Salix Pharmaceuticals, Inc. (Morrisville, NC, USA).
- 8- Celltech Pharmaceuticals, Inc. (Rochester, NY, USA)

NUEVOS DATOS SOBRE EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS 5-ASA

PPAR-c: Receptores-c de proliferación-activación de Peroxisomas

Las acciones potenciales anti-inflamatorias de los 5-ASA incluyen la modulación de la secreción de citoquinas inflamatorias, la reducción de actividad transcripcional de NK-jB y la inhibición de leucotrienos y prostaglandinas.¹⁹

Los 5-ASA también demostraron que tienen efectos quimiopreventivos a través de varios mecanismos incluyendo la reducción del stress oxidativo, inhibición de proliferación celular y la inducción de la apoptosis.²⁰

Datos recientes sugieren que los 5-ASA actúan al menos en gran parte por medio de la activación del PPAR-c nuclear. Estos receptores se expresan a altos niveles en las células epiteliales colónicas, probablemente estimulados por las bacterias intestinales.⁴¹ PPAR-c está implicado en el control de la inflamación, proliferación celular, apoptosis y funciones metabólicas

La identificación del PPAR-c como el receptor clave para los 5-ASA se ha basado en líneas de evidencia funcional, farmacológica y química.²¹ Estos resultados han sido validados in vivo en un modelo animal (ratón) de enfermedad inflamatoria intestinal usando cultivos de tejido clónico humano²²

Actuar sobre PPAR-c por medio de varios mecanismos podría proporcionar una base para el desarrollo de otros componentes que modifiquen la actividad inflamatoria y el riesgo neoclásico y en este sentido se investigan vías terapéuticas alternativas como las Thiazolidindionas (Rosiglitazona) en CU solas o en combinación con 5 ASA²³

BIBLIOGRAFÍA

1. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2929-2933.
2. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1371-1385.
3. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, et al. Delayed release oral mesalamine at 4.8g/day (800mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: The ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2478-2485.

4. Stange EF, Travis SP. The European Consensus on ulcerative colitis: new horizons? *Gut* 2008; 57: 1029–31
5. Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med.* 2003;114:39-43
6. Dignass A, Vermeire S, Adamek H, et al. Improved remission rates from once- versus twice-daily mesalazine (Pentasa¹) granules for the maintenance of remission in ulcerative colitis: results from a multinational randomized controlled trial [abstract]. *Gut* 2007; 56 (Suppl III):A46.
7. Kruis W, Gorelov A, Kiudelis G, et al. Once daily dosing of 3 g mesalamine (Salofalk¹ granules) is therapeutic equivalent to a three-times daily dosing of 1 g mesalamine for the treatment of active ulcerative colitis [abstract]. *Gastroenterology* 2007; 132 (Suppl 4):A-130.
8. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:66–75.
9. Lichtenstein G, Kamm M, Boddu P, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:95–102.
10. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMXTM mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut* 2008; 13 February [Epub ahead of print].
11. Dignass A, Veerman H. Once- versus twice-daily mesalazine (pentasa) granules for the maintenance of remission in ulcerative colitis: results from a multinational randomized controlled trial. *Gut* 2008 57:002
12. Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800mg tablets) compared to 2.4 g/day (400mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: the ASCEND I trial. *Can J Gastroenterol* 2007; 21:827–834.
13. Safdi AV, Cohen RD. Review article: increasing the dose of oral mesalazine therapy for active ulcerative colitis does not improve remission rates. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:1179–1186.
14. Eliakim R, Tulassay Z, Kupcinkas L, et al. Clinical trial: randomized-controlled clinical study comparing the efficacy and safety of a low-volume vs. a high-volume mesalazine foam in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:1237–1249.
15. Regueiro M, Loftus EV Jr, Steinhart AH, et al. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 979–94.
16. Marteau P, Florent C. Comparative, open, randomized trial of the efficacy and tolerance of slow-release 5-ASA suppositories once daily versus conventional 5-ASA suppositories twice daily in the treatment of active cryptogenic proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 166–70.
17. Yokoyama H, Takagi S, Kuriyama S, et al. Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1115–20.
18. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 293–300.
19. Kaiser GC, Yan F, Polk DB. Mesalamine blocks tumour necrosis factor growth inhibition and nuclear factor kappaB activation in mouse colonocytes. *Gastroenterology* 1999; 116: 602–9.
20. Allgayer H. Review article: mechanisms of action of mesalazine in preventing colorectal carcinoma in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 10–4.
21. Dubuquoy L, Rousseaux C, Thuru X, et al. PPAR- γ as a new therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Gut* 2006; 55: 1341–9.
22. Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, et al. Intestinal anti-inflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *J Exp Med* 2005; 201: 1205–15.
23. 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.