



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**TÍTULO: ESTRATEGIAS GALÉNICAS DE LOS SÍNDROMES DE
MALABSORCIÓN ORAL.**

Autor: María Alicia Jordán Herreros

D.N.I.: 78858327-K

Tutor: Damián Córdoba Díaz

Convocatoria: Junio 2016

RESUMEN

La colitis ulcerosa es una patología provocada por la inflamación idiopática de la mucosa del colon y del recto y que se caracteriza por presentar una distribución continuada por la mucosa intestinal.

El tratamiento para la colitis ulcerosa es muy amplio y dependerá de la gravedad de la enfermedad y de la extensión. En proctitis ulcerosa se recurre al tratamiento con 5-aminosalicilatos tópicos. En lesiones más extensas se cambian aminosalicilatos orales y tópicos, así como corticoesteroides para inducir la remisión. Para aquellos pacientes que no responden al tratamiento están indicados los inmunosupresores, anticuerpos anti-TNF y cirugía.

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) son un grupo de patologías caracterizadas por una activación inmunitaria crónica o recidivante en el tracto intestinal. Dentro de este grupo de enfermedades se encuentran la Colitis Ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Mientras que en la CU puede verse afectado el colon y el recto, total o parcialmente, la EC se localiza en cualquier parte del tracto gastrointestinal. Son patologías crónicas que cursan con brotes de actividad en los que experimentan síntomas, y fases de remisión de la enfermedad donde los síntomas disminuyen o desaparecen. La etiología precisa de estas enfermedades se desconoce aunque se considera que estarían implicados una combinación de factores genéticos y medioambientales. El sistema inmunitario tiene un papel clave en la patogénesis de la enfermedad observándose a nivel de la mucosa intestinal una respuesta inmune alterada activándose distintos mecanismos inmunológicos que producen el daño tisular inflamatorio.

Enfermedad	Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Origen	Idiopático	Idiopático
Agente etiológico	No hay	No hay
Localización	Colónica	Estómago, intestino delgado e intestino grueso
	Distribucion continuada	Distribucio difusa y salteada

Síntomas	Dolor abdominal	Dolor abdominal
	Diarrea	Diarrea
	Rectorragia	Rectorragia
	Tenesmo	Fiebre
		Perdida de peso progresiva
Tratamiento	Paliativo	Paliativo
	<ul style="list-style-type: none"> • Aminosalicilatos • Corticoesteroides • Inmunosupresores • Medicamentos biológicos • Probióticos y antibióticos • Cirugía 	<ul style="list-style-type: none"> • Aminosalicilatos • Corticoesteroides • Inmunosupresores • Medicamentos biológicos • Cirugía

Tabla 1¹. Diferencias entre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

Las EII afectan a 2,2 millones de personas en Europa. Los datos disponibles para España, publicados en el año 2001, indicaban en el momento de publicación un incremento en la incidencia tanto de CU como de la EC, oscilando entre 0,6 y 8 casos/100.000 habitante/año, con un valor medio de 3,8, para la CU y entre 0,4 y 5,5 casos/100.000 habitante/año, con un valor medio de 1,9 para la EC (1,2)

La CU es una enfermedad inflamatoria crónica intestinal, de etiología multifactorial, que afecta principalmente al colon. Tanto su extensión como su gravedad son variables en cada paciente a lo largo del tiempo, por tanto para definir un escenario clínico concreto hay que tener en cuenta la gravedad y la extensión de la enfermedad de acuerdo con las

¹ **Tabla 1.** Adaptación apuntes Fisiopatología.

definiciones indicadas en la Clasificación de Montreal (3). Según las zonas del colon afectadas, se distinguen 5 tipos de CU:

- Proctitis ulcerosa: CU que afecta al recto. Representa el 35% del total de los casos (4) y se suele corresponder con las formas más leves. En estos casos el tratamiento más habitual es rectal.
- Proctosigmoiditis y colitis izquierda: la afectación está limitada al colon izquierdo. Representa el 45% del total de los casos (4). En estos casos se combina tratamiento rectal con tratamiento oral.
- Colitis extensa y pancolitis: afecta a la totalidad del intestino grueso. Estas formas suelen ser las más graves y van acompañadas de afectación sistémica. Representan el 20% sobre el total de los casos.

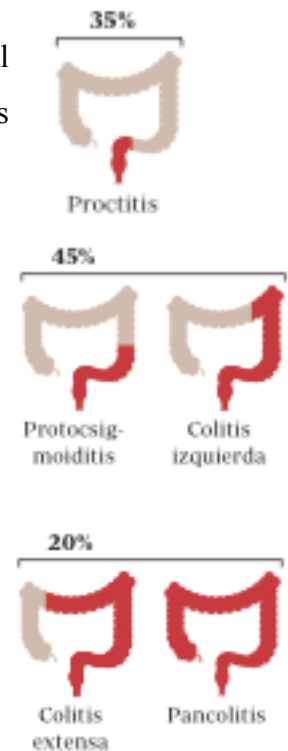


Figura 1². Tipos de distribución CU.

Así mismo, la clasificación de Montreal también clasifica la enfermedad según su gravedad (3):

- Colitis en remisión (colitis silente): no hay síntomas de la enfermedad.
- Colitis leve: 4 o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la VSG.
- Colitis moderada: criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afección sistémica leves.
- Colitis grave: 6 o más deposiciones diarias con sangre, fiebre ($>37,5$) o taquicardia (>90 lat./min) o anemia ($Hb < 10,5$ g/dl) o aumento de la VSG (>30 mm/h), a menudo con signos de afección sistémica grave.

² **Figura 1.** <http://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/colitis-ulcerosa>

Las manifestaciones clínicas pueden ser digestivas y extraintestinales. Las digestivas se caracterizan por la presencia de diarrea o pseudodiarrea acompañada de sangre (rectorragia); se asocia a síndromes rectales como tenesmo y urgencia deposicional. También es característico dolor abdominal y fiebre, aunque en menor medida (5). Las manifestaciones extraintestinales pueden afectar a diversos órganos, siendo las más comunes las reumatológicas como algunos tipos de artritis y las dermatológicas o cutáneas. Menos comunes, las afectaciones oftalmológicas y la aparición de aftas bucales (6).

En un paciente que presente diarrea sanguinolenta, urgencia defecatoria o tenesmo, es necesario la realización de pruebas diagnósticas como colonoscopia y biopsia para confirmar la presencia de CU y excluir la presencia de infecciones y otras etiologías no infecciosas (7).

Para verificar que sea colitis ulcerosa es necesario hacer una serie de pruebas, éstas incluyen:

- Pruebas de laboratorio: aquí se incluye hemograma, bioquímica básica con perfil hepático, metabolismo del hierro y reactantes de fase aguda, citoquinas inflamatorias, antiinflamatorias, así como células T y B. La Proteína C Reactiva (PCR), proteína de vida media corta sintetizada por el hígado muestra una intensa relación con la actividad inflamatoria. Se eleva rápidamente tras un proceso inflamatorio y desciende tras resolverse el mismo. En colitis ulcerosa solo se eleva en el 50% de los brotes, limitando su aplicabilidad por baja sensibilidad. Si tiene utilidad en la predicción de respuesta a tratamiento (una PCR >45mg/L al tercer día del brote grave junto con 3-8 deposiciones diarias predice un 85% de posibilidades de colectomía) (8).
- Endoscopia: mostrará una afectación de la mucosa de carácter continuo, desde el margen anal y sin segmentos respetados intercalados. La actividad inflamatoria puede ser leve (mucosa granular con edema, eritema y ausencia de vascularización submucosa), moderada (aftas, friabilidad, exudado) o grave (úlceras mayores de 5mm, confluentes, profundas, sangrado espontáneo) (8).
- Histología: en la colitis ulcerosa destacan las alteraciones de la arquitectura de las criptas: ramificación, distorsión de la mucosa con atrofia, irregularidades en su tamaño, superficie y orientación (8).
- Radiología: puede resultar de utilidad la realización de una radiografía simple de abdomen que podría detectar tubulización, acortamiento de la luz o pérdida de haustración.

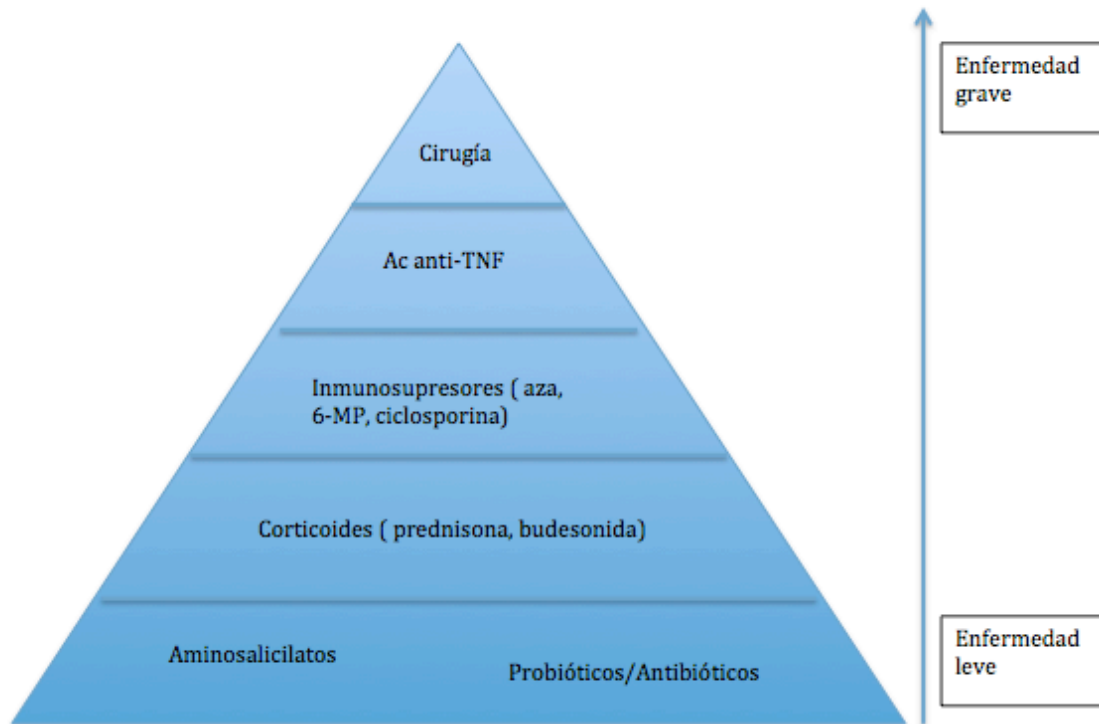


Figura 2. Pirámide de tratamiento para la CU según gravedad de la enfermedad.

La meta en el tratamiento médico de la CU es la rápida inducción de las remisiones y la prevención de las complicaciones debidas a la enfermedad en sí, así como debidas al tratamiento (9). Las guías recomiendan un tratamiento escalonado, donde la base sea el 5-ASA seguido del tratamiento con corticoesteroides e inmunomoduladores, reservando los inhibidores de la calcineurina, anticuerpos anti TNF y la cirugía para aquellos casos de terapia de rescate.

OBJETIVOS

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión bibliográfica sobre una de las patologías que se encuadran dentro de los síndromes de malabsorción oral, la CU.

Se pretende dar una visión general de la enfermedad y distinguir los diferentes estadios en los que se puede encontrar la enfermedad dependiendo de su extensión y gravedad.

Así mismo, este trabajo tiene el objetivo de describir las posibles dianas terapéuticas haciendo hincapié tanto en los tratamientos más convencionales como en los nuevos, subrayando sus aspectos galénicos.

METODOLOGÍA

Para llevar a cabo este trabajo se ha realizado una búsqueda bibliográfica que incluye diversas fuentes. Se han consultado libros de texto, guías clínicas para el tratamiento de la colitis ulcerosa, tanto la española como la americana, bases de datos de publicaciones científicas como ScienceDirect y PubMed y el medimecum con el fin de conocer los nombres comerciales de los distintos principios activos. Así mismo, para profundizar en algunos medicamentos se consultó el portal CIMA dentro de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Los criterios de búsqueda fueron:

- Palabras clave (“ulcerative colitis”, “treatment ulcerative colitis”, “mesalazine”, “corticosteroids”, “azathioprine”, “biological therapies”, “infliximab”, “adalimumab”, “golimumab”, “surgery in UC”, “antibiotics”
- Open access.
- Años 2010-2016.
 - Años inferiores a 2010 sólo aquellos artículos de referencia (Evidencia científica en colitis ulcerosa. Manual de actuación -2006-).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Siguiendo el tratamiento escalonado que recomiendan las guías encontramos los siguientes grupos terapéuticos:

Aminosalicilatos: están indicados para brotes leves y moderados, así como para tratamiento de mantenimiento o de prevención recidiva (10). Dependiendo de la gravedad y extensión de la enfermedad se utilizarán las formas orales y/o las rectales.

Dentro de las formulaciones orales destacan:

- Mesalazina o 5-ASA: se trata de un fármaco antiinflamatorio con un efecto localizado en el colon, y es ampliamente usado como primera línea de tratamiento en la colitis ulcerosa leve a moderada (11) con altos índices de eficacia en la inducción y mantenimiento de la remisión (12). No se conoce el mecanismo de acción exacto de la mesalazina, sin embargo se cree que ejerce un efecto negativo en las vías de la ciclooxigenasa y lipoxigenasa, reduciendo la

formación de prostaglandinas proinflamatorias, IL-1, TNF y leucotrienos. Además, mesalazina puede tener propiedades antioxidantes que reducen el daño tisular e intervienen en la inhibición de la activación de las células T y en su proliferación (12).

El mayor inconveniente de la mesalazina es que se absorbe en su totalidad en tramos proximales de intestino sin alcanzar territorios más distales (10), de ahí que el objetivo principal de las diversas formulaciones actualmente disponibles en el mercado sea optimizar la administración de fármacos al colon y minimizar la absorción sistémica. Esto promueve la máxima eficacia terapéutica a la mínima dosis posible, lo que reduce los efectos adversos (12).

En cuanto a sus propiedades farmacocinéticas, la absorción por vía oral es de aproximadamente un 24%; se metaboliza en hígado y mucosa intestinal en un derivado inactivo, ácido N-acetil-5-aminosalicílico y su eliminación es urinaria y fecal (13)

- Sulfasalazina: es una sulfapiridina unida a una molécula 5-ASA por enlace “azo”. La sulfapiridina actúa como molécula transportadora. A pesar de su absorción parcial, cerca de un 90% alcanza el colon como resultado de una importante circulación enterohepática y su excreción sin metabolizar por bilis. Una vez alcanzado el colon, se rompe el enlace “azo” por acción de reductasas y se libera 5-ASA y sulfapiridina.

Con el fin de minimizar la absorción sistémica y maximizar la disponibilidad de medicamento en el epitelio del colon, se han desarrollado diversas formulaciones con varios métodos de liberación, encontrándonos así con:

- Liberación retardada: son fórmulas de mesalazina con recubrimiento sintético capaz de disolverse y liberar el principio activo a un pH determinado (10), evitando así la desintegración prematura en el ambiente ácido del estómago y del intestino delgado (12)
 - 5-ASA cubierto con eudragit-S, una resina acrílica que se disuelve a pH ≥ 7 (10), liberando el fármaco activo en el íleon terminal y el colon (12).
[Lixacol®](#).

- 5-ASA tamponado con carbonato sódico y glicina y recubierto con eudragit-L, otra resina derivada del ácido metacrílico que se libera a $\text{pH} > 6$ (10), el fármaco se libera preferentemente a mediados del íleon y del colon (12). [Claversal[®]](#).

Un problema potencial con este modo de administración es que en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales su pH del colon es inferior. Se ha postulado que un pH inferior puede impedir la liberación del 5-ASA del recubrimiento entérico. Por esta razón, se recomienda que las formulaciones con pH dependiente no se administren con lactulosa u otros medicamentos que disminuyan el pH (12).

- Liberación sostenida: las moléculas de 5-ASA están protegidas por microesferas de etilcelulosa que, cuando se hidratan, liberan de forma gradual, dependiente del tiempo e independiente del pH y a lo largo de todo el intestino el principio activo. Se ha demostrado que libera el 50% en intestino delgado y el otro 50% en colon (10). [Pentasa[®]](#).
- Formulaciones granuladas: existen datos que sugieren que una mayor eficacia en pacientes con CU moderada se puede lograr con una dosis diaria de mesalazina mayor. Con el fin de mejorar la pauta posológica y mejorar la adherencia, [Salofalk[®]](#) y [Pentasa[®]](#) están disponibles en forma de microgránulos sueltos envasados en bolsitas, lo que permite una mayor dosis del fármaco sin aumentar la carga de comprimidos. Es especialmente ventajoso para aquellos pacientes que tienen dificultad para ingerir grandes cantidades de comprimidos (12).
- Sistemas multi-matrix: la mesalazina se incorpora a una matriz lipófila que es a su vez dispersado dentro de una matriz hidrófila. El comprimido está recubierto entéricamente y se disuelve a $\text{pH} \geq 7$. La matriz hidrófila al exponerse al fluido intestinal se hincha y forma una masa de gel viscoso. Este gel viscoso potencia la difusión lenta del fármaco desde el núcleo, permitiendo así la liberación lenta controlada de la mesalazina a lo largo de toda la longitud del colon. [Mezavant[®]](#).

Formulaciones	Principio activo	Nombre comercial	Modo de liberación	Lugar donde ejerce su acción
Unidos por enlace AZO	<u>Sulfasalazina</u>	<u>Salazopyrina®</u>	Ruptura enlace "azo" por azorreductasas	Colon
pH dependiente	<u>Mesalazina</u>	<u>Claversal®</u>	Recubierto con Eudragit-L (se disuelve a pH>6)	Mediados del íleon y colon
		<u>Lixacol®</u>	Recubierto con Eudragit-S (se disuelve a pH≥7)	Íleon terminal y colon
		<u>Mezavant®</u>	Se disuelve a pH≥7	Toda longitud del colon
		<u>Salofalk®</u>	Recubierto con Eudragit-L (se disuelve a pH>6)	Mediados del íleon y colon
Tiempo dependiente	<u>Mesalazina</u>	<u>Pentasa®</u>	Cuando se hidratan se liberan de forma gradual	Todo el intestino
Sistema <u>multi matrix</u>	<u>Mesalazina</u>	<u>Mezavant®</u>	Se disuelve a pH≥7	Toda longitud del colon

Tabla 2³. Aminosalicilatos orales comercializados en España.

³ **Tabla 2.** Medimecum 2015. Guía de terapia farmacológica. Editorial Springer Healthcare.

Dentro de las formas de administración rectales, la mesalazina se emplea en la práctica clínica habitual para el tratamiento de la colitis ulcerosa distal, tanto en forma de supositorios (para el tratamiento de proctitis) como de enemas líquidos (alcanzan el colon descendente) y enemas de espuma (rectosigmoiditis). Esta forma de administración consigue una mayor concentración del fármaco en el colon inflamado, con una absorción prácticamente inexistente y, por lo tanto, una muy baja incidencia de efectos adversos (10)

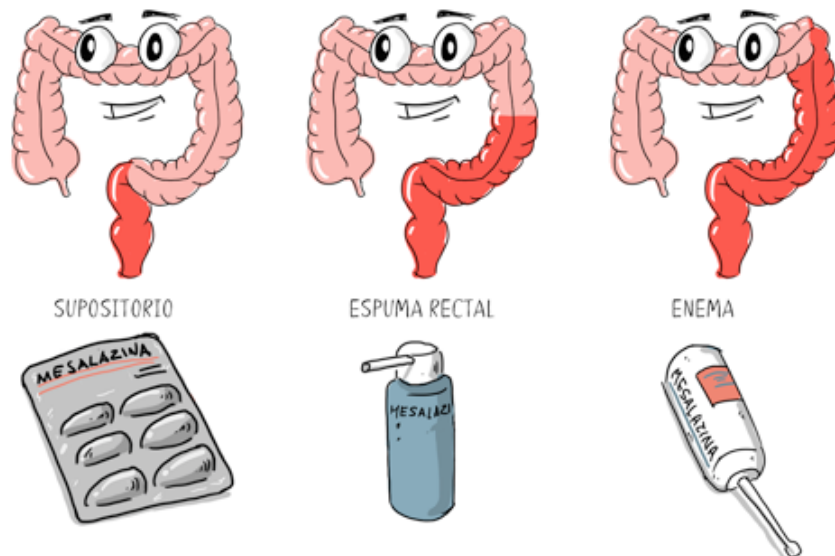


Figura 4⁴. *Tres posibles formas de administración de mesalazina rectal.*

Corticoides: son el tratamiento de primera elección en brotes agudos graves (10), aunque sin eficacia en la prevención de remisión (5). Se usa en aquellos pacientes en los que el 5-ASA es inefectivo en la inducción de la remisión.

Los corticoides de primera generación como la prednisona están asociados a una serie de problemas de seguridad, incluyendo un mayor riesgo de infecciones graves, problemas en los huesos, enfermedad de Cushing y un mayor riesgo de mortalidad (14).

La budesonida es un corticoide de segunda generación activo por vía oral, que tiene una afinidad por el receptor glucocorticoide 8,5 veces, 15 veces y 195 veces mayor que dexametasona, prednisolona e hidrocortisona, respectivamente (14). Budesonida multi-matrix (MMX[®]) está indicado para la inducción de la remisión de la colitis ulcerosa de leve a moderada. Se ha recomendado su utilización frente a los corticoides convencionales para la

⁴ **Figura 4.** <http://www.educainflamatoria.com/farmacos-especificos-para-controlar-la-enfermedad>

inducción de la remisión en aquellos pacientes en los que la terapia con 5-ASA no haya tenido éxito y en aquellos que recaen con el tratamiento de 5-ASA.

La formulación multi-matrix de budesonida ha sido diseñada para dirigir el fármaco al colon distal. Este sistema de liberación utiliza un recubrimiento externo pH dependiente que consiste en una matriz de polímero hidrófilo e inerte, lo que permite el paso del fármaco activo por el tracto gastrointestinal hasta el íleon, donde la capa externa de la cápsula comienza a disolverse a $\text{pH} > 7$. El fármaco activo se distribuye uniformemente por toda la longitud del colon, minimizando así la absorción sistémica, en contraste con la absorción de corticoides convencionales.

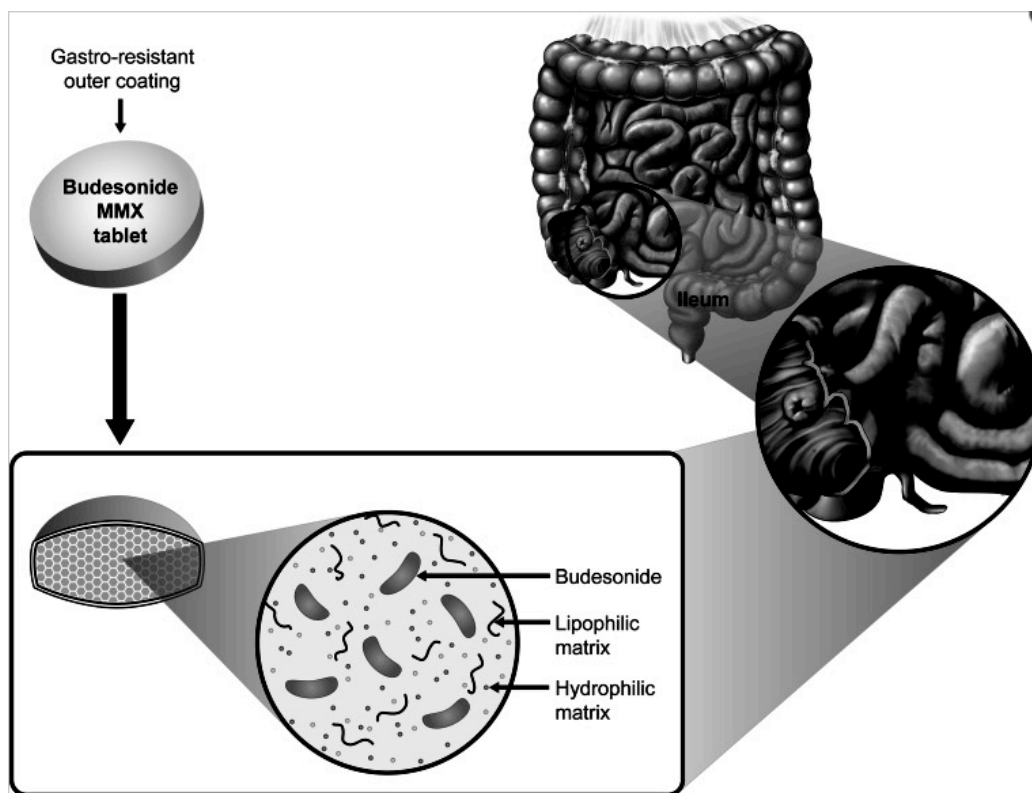


Figura 5⁵. Liberación de budesonida multi-matrix en colon

⁵ **Figura 5.** Lichtenstein GR. Budesonide multi-matrix for the treatment of patients with ulcerative colitis. Dig Dis Sci. 2016; 61: 358-370. doi: 10.1007/s10620-015-3897-0.

Inmunosupresores: se utilizan en dos ocasiones:

- Situaciones de corticodependencia. En este caso las más utilizadas son la azatioprina (AZA) y la mercaptopurina (6-MP) (10)
- Situaciones de corticoresistencia. En este caso el más utilizado es la ciclosporina. (10)

Son antimetabolitos derivados de las bases púricas constituyentes de los ácidos nucleicos, que alteran la inmunidad celular mediante la inhibición de la síntesis de purinas de novo, interfiriendo así en la estructura del DNA de los linfocitos T.

El tratamiento debe mantenerse como mínimo 2 años e incluso de forma indefinida. Una de las limitaciones es el prolongado periodo de latencia hasta que comienza su eficacia terapéutica; su efecto máximo se produce a los 3-6 meses de su inicio, lo que limita su uso a pacientes con enfermedad resistente grave (10). Los fármacos mas usados son:

- Azatioprina/6-mercaptopurina: azatioprina es un profármaco que se convierte en 6-mercaptopurina mediante una reacción no enzimática en los glóbulos rojos y otros tejidos. AZA y 6-MP inhiben la síntesis de purinas, así como la de DNA y RNA. También inhiben la proliferación de los linfocitos T y B. Sin embargo, su mecanismo de acción en colitis ulcerosa es desconocido. Ambos pueden ser utilizados para inducir y mantener la remisión de la colitis ulcerosa con tasas de eficacia del 60-70% (15).
- Ciclosporina: es un péptido lipófilo compuesto por 11 aminoácidos. Pertenece a la familia de proteínas citoplasmáticas conocidas como ciclofilinas. La ciclosporina junto con la ciclofilina inhibe a la calcineurina, lo que conduce a la disminución de la transcripción de genes de citoquinas como la interleuquina 2 (IL-2) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) (15)

Diversos estudios han confirmado que la ciclosporina intravenosa evita la proctocolectomía de emergencia en más del 60% de los casos (16)

Anticuerpos anti-TNF: el 20-40% de los pacientes con colitis ulcerosa no responden al tratamiento convencional, por lo que es necesario recibir un tratamiento secundario o colectomía. Como resultado, varios medicamentos biológicos dirigidos específicamente contra las vías inmunológicas se han estudiado como agentes terapéuticos potenciales para la colitis ulcerosa (17).

El factor de necrosis tumoral (TNF) es conocido por desempeñar un papel importante en la enfermedad inflamatoria intestinal. Cuando es liberado por macrófagos y linfocitos T, el TNF inicia múltiples reacciones biológicas; impulsa la respuesta inmune, desencadena la apoptosis del epitelio y rompe la barrera epitelial. Los agentes anti TNF- α han cambiado el paradigma de tratamiento en los pacientes con colitis ulcerosa (18). Los principales agentes anti TNF- α son:

- **Infliximab:** fue el primer anticuerpo anti-TNF- α en ser aprobado por la Federal Drug Administration (FDA) para su uso contra la colitis ulcerosa (17). Se trata de un anticuerpo monoclonal quimérico (IgG) contra el TNF- α . Esta compuesto por una combinación de proteínas humanas y murinas. La molécula de IgG está compuesta por dos cadenas ligeras idénticas y dos cadenas pesadas idénticas que forman la estructura del polipéptido. El anticuerpo IgG contiene dos dominios, una región constante denominada Fc y una región variable conocida como Fab, que es la encargada de unirse al antígeno. La región Fab (dominios VK y VH) que se une al TNF se origina a partir de ratones, mientras que la región de isotopos Fc γ 1 es de origen humano, éstas regiones comprenden el 25% y 75% de infliximab respectivamente (17).

Infliximab se usa para la inducción de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa moderada a severa que no toleran 5-ASA ni inmunomoduladores. Infliximab también puede ser usado en pacientes con colitis ulcerosa que tengan resistencia grave al tratamiento con esteroides y sean reacios a someterse a una cirugía (15).

Infliximab se administra de forma intravenosa, lo que puede provocar reacciones adversas comunes pero no graves en el sitio de la inyección. Se pueden producir infecciones oportunistas y tuberculosis. Debido al aumento de riesgo de tuberculosis, antes de iniciar el tratamiento es necesario realizar una radiografía de tórax, así como de la prueba de la tuberculina. Todos aquellos pacientes con evidencia de tuberculosis latente deben recibir un tratamiento profiláctico para la tuberculosis. También se incrementa el riesgo de reactivación de la hepatitis B (15).

- **Adalimumab:** se trata de un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado, que, como Infliximab se une a la fracción soluble de TNF- α e induce la apoptosis y

la citotoxicidad de los linfocitos T. Difiere de infliximab en que el tratamiento se administra por vía subcutánea (17), lo que favorece que se pueda administrar por los pacientes en casa, lo que favorece la administración domiciliaria por los pacientes (18).

En septiembre de 2012, adalimumab fue aprobado por la Federal Drug Administration (FDA) para el tratamiento de los pacientes con colitis ulcerosa moderada a severa que mostraron una respuesta inadecuada o una intolerancia a los inmunomoduladores (19).

- Golimumab: es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 dirigido contra el TNF- α , que se administra por vía subcutánea. Al igual que infliximab y adalimumab, golimumab bloquea el TNF- α , evitando la unión permanente de éste. Sin embargo, comparado con infliximab y adalimumab, estudios preclínicos de golimumab han demostrado poseer una mayor estabilidad conformacional y afinidad por el TNF- α . Las concentraciones séricas máximas se alcanzan en un plazo máximo de 6 días después de una sola administración de golimumab. Golimumab ha sido aprobado para el tratamiento de la colitis ulcerosa activa moderada a severa que han fallado o no han tolerado los tratamientos convencionales (20).

Cirugía: el riesgo de colectomía en relación con el momento de diagnóstico es de 13,1% en 5 años. Un estudio reciente de la colitis ulcerosa observó que el riesgo global de colectomía es de un 8,7% en más de 10 años. La cirugía temprana dentro de los 3 meses del diagnóstico ha aumentado en aquellos pacientes mayores de 65 años, pero no debería ocurrir ya que los pacientes mayores de 50 años, tienen un menor riesgo de necesitar una colectomía durante el transcurso de la enfermedad, ya que son más propensos a responder al tratamiento farmacológico que los pacientes jóvenes. La colectomía de emergencia debida a un megacolon tóxico, perforación o sangrado se asocia con complicaciones o muerte en el 5% de los casos (21).

La cirugía electiva esta indicada en aquellos casos de terapia refractaria crónica o cuando se han encontrado signos de displasia. La cirugía más común es la proctocolectomía con anastomosis ileoanal. Esta intervención puede tener un elevado poder curativo, sin embargo en un 20% de los casos surgen complicaciones postoperatorias (21).

Las altas dosis de esteroides deben disminuirse antes de la operación, ya que son un factor de riesgo para el desarrollo de complicaciones. Tiopurinas e inhibidores de la calcineurina no están asociados a estas complicaciones postoperatorias, mientras que los medicamentos biológicos pueden estar asociados con una mayor tasa de complicaciones.

El tratamiento quirúrgico se asocia también con diferentes complicaciones, algunos pacientes pueden experimentar hasta seis episodios de diarrea al día y uno en la noche, así como un riesgo de incontinencia con la edad. Uno de los efectos adversos más frecuentes es la pouchitis, la cual se puede cronificar hasta en el 19% de los pacientes. Otros efectos adversos son la obstrucción intestinal, hemorragia procedente de la bolsa, absceso pélvico, infertilidad, disfunción sexual, displasia y adenocarcinoma debido a la bolsa o debido a transición de la zona anal. Recientemente, Devaraj y Kaiser realizaron una revisión exhaustiva de los estudios y determinaron la diferencia entre el uso agresivo de biológicos y la cirugía. La mayoría de los pacientes con colitis ulcerosa no requerían de cirugía, pero los pacientes con colitis ulcerosa dependientes de esteroides y con enfermedad refractaria, requieren de cirugía en algún momento de su vida, y que la mediación en estos pacientes sólo les proporciona beneficios a corto plazo, retrasando la cirugía solo temporalmente (22).

Antibióticos: se cree que las bacterias luminales tienen un papel importante en la patogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal. Los beneficios de la terapia con antibióticos en la colitis ulcerosa se deben a la disminución de las bacterias luminales, alterando la composición de la microflora intestinal y disminuyendo la translocación de las bacterias, evitando así la diseminación sistémica (15).

Las directrices del ACOG para el tratamiento de la colitis ulcerosa del 2010, no menciona el tratamiento con antibióticos para la colitis ulcerosa leve a moderada. Para colitis severa, en ausencia de infección, el tratamiento con antibióticos no ha demostrado ningún beneficio. Sin embargo, los protocolos que describen los regímenes de tratamiento para la colitis severa generalmente incluyen antibióticos de amplio espectro para los pacientes con signos de toxicidad, o con empeoramiento de los síntomas a pesar del tratamiento médico.

Las directrices ECCO del 2012 establecen que los antibióticos deben ser utilizados en el tratamiento de la colitis ulcerosa sólo en caso de que haya infección, o inmediatamente antes de la cirugía. Los antibióticos clásicamente utilizados son quinolonas y metronidazol.

Ensayos controlados de metronidazol por vía oral o intravenosa, tobramicina, ciprofloxacino o vancomicina en colitis aguda no han mostrado ningún beneficio a la adición de la terapia convencional (1).

Terapias alternativas:

- Probióticos: modulan el sistema inmune del intestino induciendo la producción de citoquinas de protección y suprimiendo las citoquinas proinflamatorias. Ensayos han demostrado su beneficio en la prevención de la recaída de la colitis ulcerosa. *E. coli* 191e Nissle fue tan eficaz como 5-ASA en la prevención de la recaída. Una combinación de ocho especies de bacterias conocidas como VSL#3 en combinación con balsalazina, fue ligeramente más eficaz que balsalazina o mesalazina sola en colitis ulcerosa leve a moderada. *Lactobacillus* GG ha demostrado ser mas eficaz que la mesalazina para prolongar el tiempo libre de recaída en la colitis ulcerosa (15).
- Aceite de pescado: pacientes con colitis ulcerosa tienen aumentados los niveles de leucotrieno B4 en su mucosa rectal. El ácido eicosapentaenoico derivado del aceite de pescado inhibe la actividad de leucotrienos. Un estudio ha demostrado que la suplementación de la dieta con aceite de pescado ha mejorado la clínica de aquellos pacientes con enfermedad leve a moderada, pero no se asoció con una reducción significativa del leucotrieno B4 en la mucosa rectal, en comparación con el tratamiento placebo. Otro ensayo aleatorio demostró que un suplemento oral de aceite de pescado redujo significativamente la dosis de prednisona necesaria para controlar los síntomas clínicos. La dosis de aceite de pescado es de 15-18 cápsulas al día. El gran número de cápsulas, así como el olor a pescado puede reducir el cumplimiento terapéutico (15).
- Nicotina: estudios epidemiológicos han demostrado que la colitis ulcerosa es una enfermedad que afecta principalmente a los no fumadores. Dos ensayos han demostrado que la nicotina transdérmica es beneficiosa en la colitis ulcerosa leve activa (15).

La utilidad de estas últimas alternativas es controvertida y con poca evidencia.

CONCLUSIONES

Los síndromes de malabsorción más estudiados hoy en día son la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Para ambos no existe un tratamiento curativo, por tanto se han desarrollado y se siguen estudiando nuevos medicamentos y nuevas formas galénicas que puedan mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

En la CU es necesario hacer un buen diagnóstico de la enfermedad para saber en que situación se encuentra el paciente y que medicación es la más adecuada para cada caso.

Siguiendo las guías terapéuticas, el tratamiento de base son los aminosalicilatos, que dependiendo de la extensión de la enfermedad, se administrarán vía rectal u oral. Como tratamiento coadyuvante se encuentran los antibióticos y probióticos aunque solo han demostrado ser eficaces en determinados casos.

Los corticoides han demostrado ser muy útiles en los brotes agudos de colitis ulcerosa, sin embargo no lo son en el tratamiento de mantenimiento.

Los inmunosupresores son la alternativa a los corticoides en aquellos casos en los que exista corticorresistencia o intolerancia.

La introducción de medicamentos de origen biológico ha cambiado el panorama actual de la colitis ulcerosa moderada a grave, disminuyendo así los casos de pacientes que requieren de cirugía; quedando esta para aquellos en los el tratamiento farmacológico no sea efectivo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nitzan O, Elias M, Peretz A, Saliba W. Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2016; 22:1078-1087. doi: 10.3748/wjg.v22.i3.1078.
2. Megna BW, Carney PR, Kennedy GD. Intestinal inflammation and the diet: Is food friend or foe? *World J Gastrointest Surg*. 2016; 8:115-123. doi: 10.4240/wjgs.v8.i2.115.
3. Gomollón García F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36: e1-e47.

4. Betés Ibáñez, MT. Diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa en la clínica. 2011. <http://www.cun.es/enfermedades-tratamientos/enfermedades/colitis-ulcerosa> (consultado 28.04.2016).
5. Gomollón García F, García-López S. Evidencia científica en colitis ulcerosa. Manual de actuación. http://www.comalbacete.net/bddocumentos/COLITIS_ULCEROSA-completo.pdf .2006.
6. Colitis ulcerosa. Conocer su enfermedad. Abbvie. 2012.
7. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: american college of gastroenterology, practice parameters committee. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105:501-523. doi: 10.1038/ajg.2009.727.
8. Ceballos-Santos D. Estrategias diagnósticas en la enfermedad inflamatoria intestinal (EC y CU). Semana de las enfermedades digestivas. 2012.
9. Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2011; 17:3204-3212. doi: 10.3748/wjg.v17.i27.3204.
10. Menchén P, Menchén L, Colón LA. Farmacología de la motilidad gastrointestinal, del vómito y de la enfermedad inflamatoria, EN, Lorenzo P, Moreno A, Lizasoain I, Leza J.C, Moro M.A, Portolés A, (2008), *Velázquez. Farmacología básica y clínica*. (18ª Ed) Editorial Médica Panamericana. Madrid. 583-601.
11. Suzuki Y, Lida M, Ito H, Saida I, Hibi T. Efficacy and safety of two pH-dependent-release mesalamine doses in moderately active ulcerative colitis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Intest Res*. 2016; 14:50-59. doi: 10.5217/ir.2016.14.1.50.
12. Ye B, R van Langenberg D. Mesalazine preparations for the treatment of ulcerative colitis: Are all created equal? *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2015; 6:137-144. doi: 10.4292/wjgpt.v6.i4.137.
13. AEMPS. Portal CIMA
http://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/78448/FichaTecnica_78448.html.
14. Lichtenstein GR. Budesonide multi-matrix for the treatment of patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2016; 61:358-370. doi: 10.1007/s10620-015-3897-0.

15. Garud S, Peppercorn MA. Ulcerative colitis: Current treatment strategies and future prospects. *Therapy Adv Gastroenterol.* 2009; 2:99-108. doi: 10.1177/1756283X09102329.
16. Miyake N, Ando T, Ishiguro K, Maeda O, Watanabe O, Hirayama Y, Maeda K, Morise K, Matsushita M, Furukawa K, Funasaka K, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Goto H. Azathioprine is essential following cyclosporine for patients with steroid-refractory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.* 2015 January 7; 21(1): 254-261. doi: 10.3748/wjg.v21.i1.254.
17. Park SC, Jeon YT. Current and emerging biologics for ulcerative colitis. *Gut Liver.* 2015; 9:18-27. doi: 10.5009/gnl14226.
18. Akiho H, Yokoyama A, Abe S, Nakazono Y, Murakami M, Otsuka Y, Fukawa K, Esaki M, Niina Y, Ogino H. Promising biological therapies for ulcerative colitis: A review of the literature. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2015; 6:219-227. doi: 10.4291/wjjpg.v6.i4.219.
19. Zhang ZM, Li W, Jiang XL. Efficacy and safety of adalimumab in moderate to severely active cases of ulcerative colitis: A meta-analysis of published placebo-controlled trials. *Gut Liver.* 2016; 10:262-274. doi: 10.5009/gnl15042.
20. Pugliese D, Felice C, Landi R, Papa A, Guidi L, Armuzzi A. Benefit-risk assessment of golimumab in the treatment of refractory ulcerative colitis. *Drug Healthc Patient Saf.* 2016; 8:1-7. doi: 10.2147/DHPS.S62649.
21. Leitner GC, Vogelsang H. Pharmacological- and non-pharmacological therapeutic approaches in inflammatory bowel disease in adults. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2016; 7:5-20. doi: 10.4292/wjgpt.v7.i1.5.
22. Wagas Khan HM, Mehmood F, Khan N. Optimal management of steroid-dependent ulcerative colitis. *Clin Exp Gastroenterol.* 2015; 8:293-302. doi: 10.2147/CEG.S57248.