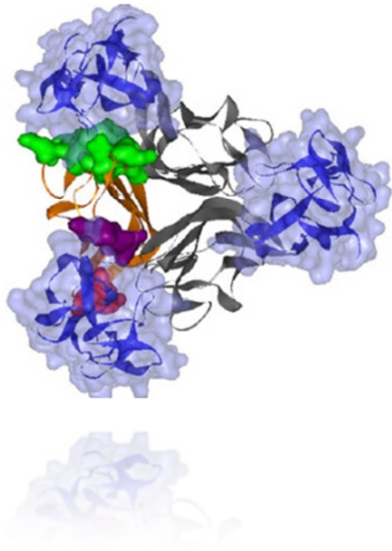
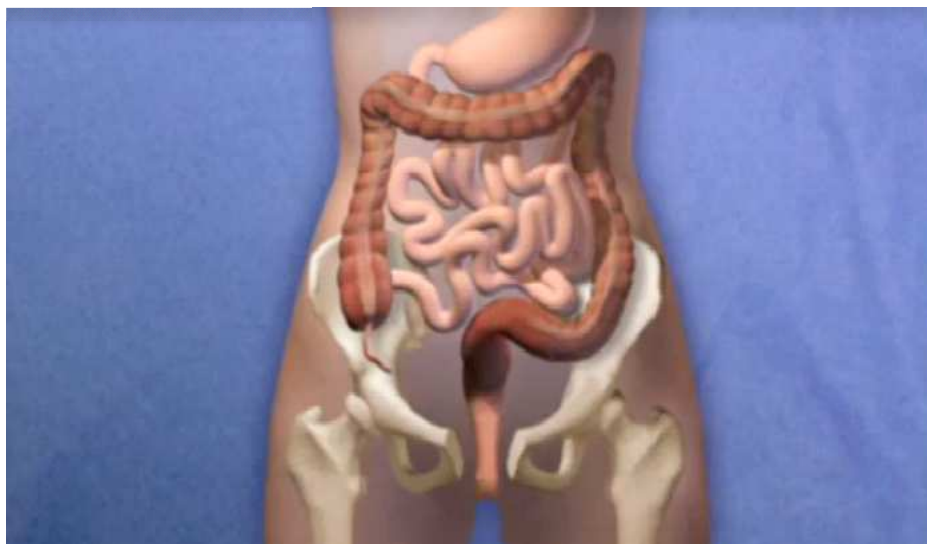


VEDOLIZUMAB PARA LA TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN Y COLITIS ULCERATIVA



El martes, 20 de mayo (2014) la **F.D.A.** ([Food and Drug Administration](#)) norteamericana [autorizó](#) [Vedolizumab](#), un [anticuerpo monoclonal](#), registrado con el nombre de [Entyvio](#)[®], para el tratamiento de los pacientes con [enfermedad de Crohn](#) y [colitis ulcerosa](#), cuando no se logran corregir los síntomas con los tratamientos convencionales (véase más adelante). Estas dos enfermedades se hallan en los extremos del espectro de un rango de patologías denominadas de manera genérica “enfermedades intestinales inflamatorias”.

[Vedolizumab](#) está comercializado por la empresa japonés [Takeda Pharmaceuticals](#). [[Vedolizumab](#) fue desarrollado en [Millennium Pharmaceuticals](#), la División oncológica de [Takeda Pharmaceuticals](#)].

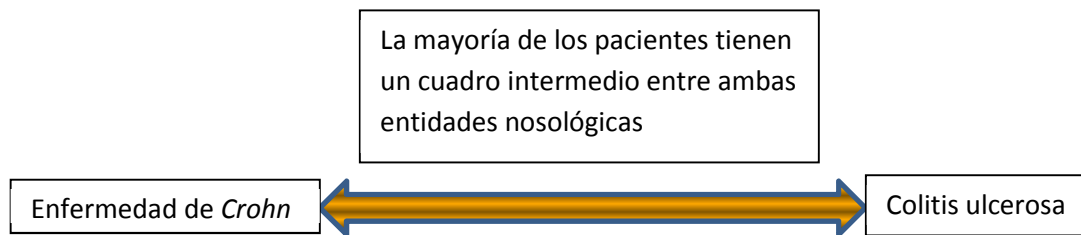


[La [enfermedad de Crohn](#) es patronímica de [Burrill Bernard Crohn](#), gastroenterólogo norteamericano, fallecido en el año 1983, a la edad de 99 años. [Una primera descripción de la ileitis](#) fue realizada en el año 1904 por el cirujano polaco [Antoni](#)

Leśniowski. La identificación y descripción de la enfermedad la llevó a cabo en el año 1932, a la sazón en el [Mount Sinai Medical Center](#), New York. El trabajo donde dio a conocer sus hallazgos, conjuntamente con *Leon Ginzburg* y *Gordon Oppenheimer* se titulaba: “Regional ileitis: A Pathological and Clinical Entity”. Hasta entonces, la *ileitis* se creía que era una forma de tuberculosis y no una enfermedad inflamatoria. Otro mérito de *Burrill B. Crohn* es que desmontó el prejuicio de que los trastornos intestinales inespecíficos eran consecuencia de ansiedad y estrés, y no se sustentaban en causas orgánicas. Formó parte del equipo médico que asesoró al Presidente norteamericano [Dwight D. Eisenhower](#), cuando se vio afectado de *ileitis* en el año 1956. El Dr. *Crohn* no tomó parte de la intervención quirúrgica a la que se sometió el Presidente.

Burrill Bernard Crohn escribió tres libros: “[Affections of the Stomach](#)” (1927); “[Understand Your Ulcer](#)” (1943); y “[Regional Ileitis](#)” (primera edición en 1947, y segunda edición 1958). La decisión de denominar a la *ileitis* con su apellido (*enfermedad de Crohn*) se tomó, a pesar de su oposición, durante un congreso científico desarrollado en Praga, entonces Checoslovaquia].

[La colitis ulcerosa es un cuadro clínico en el cual se produce una inflamación del recubrimiento interno del colon y recto. Desde un punto de vista patológico pertenece al grupo de las denominadas genéricamente “enfermedades intestinales inflamatorias”, que incluye también a la *enfermedad de Crohn* (ver párrafo previo). Se considera que se trata de una enfermedad autoinmune. Determinados alimentos pueden desencadenar la sintomatología aguda, pero no son la causa de la colitis ulcerosa. Aun cuando puede manifestarse a cualquier edad, hay dos períodos vitales en los que es más frecuente, entre los 15 años y los 30 años; y entre los 50 y 70 años. Es común que los primeros síntomas se presenten en el recto, extendiéndose en sentido retrógrado a otros segmentos del intestino. Son factores de riesgo, una historia familiar de colitis ulcerosa; así como el origen judío.



[CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE EL TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INTESTINAL INFLAMATORIA (INCLUYENDO ENFERMEDAD DE *CROHN* Y COLITIS ULCEROSA)]

No obstante las diferencias entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de *Crohn*, los principios básicos de tratamiento son similares. Expongo a continuación los conceptos más generales.

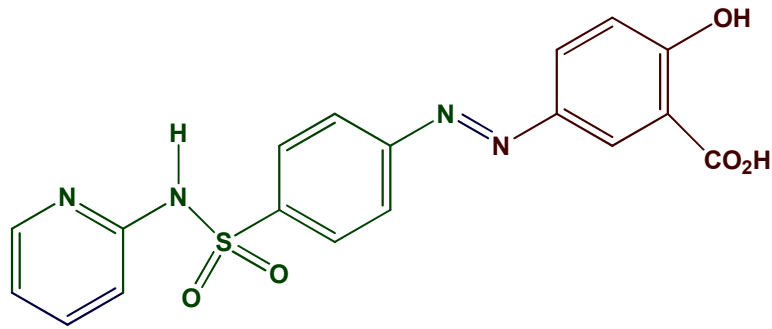
La **primera línea de tratamiento** son los derivados del ácido 5-aminosalicílico. Son muy adecuados tanto en la fase activa con sintomatología leve a moderada, como en el tratamiento de mantenimiento de la colitis ulcerosa. Su utilidad en la enfermedad de *Crohn* (fase activa y tratamiento de mantenimiento) es dudosa.

En un principio se usaba la *Sulfasalazina*. Pronto se descubrió que la estructura “5-aminosalicílico” incluida en la molécula de *Sulfasalazina* era responsable de la actividad terapéutica. El ácido 5-aminosalicílico *per se* (*Mesalazina*) se formula tanto en preparados farmacéuticos para uso rectal como en comprimidos de liberación entérica. Otros medicamentos son: *Olsalazina* (2 moléculas de 5-aminosalicílico unidas por un enlace *azo* [-N=N-]); y *Balsalazida* (una molécula de 5-aminosalicílico unida a una molécula transportadora inerte). Los preparados derivados del “5-aminosalicílico” han desplazado casi por completo a la *Sulfasalazina*, evitándose además los efectos adversos vinculados a la fracción sulfamida de la molécula.

Descubrimiento de la Sulfasalazina.

[En el año 1938, *Nanna Svartz*, en el *Instituto Karolinska*, de Estocolmo, Suecia, comenzó a experimentar con *Sulfapiridina*, una sulfamida, para el tratamiento

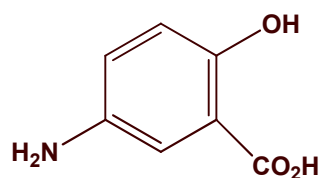
de la colitis ulcerosa y la artritis reumatoide, bajo el supuesto que ambas enfermedades estaban causadas por *diploestreptococos*. Recuérdese que las sulfamidas habían sido descubiertas a comienzos de la década de 1930. Al no lograr respuesta con la *Sulfapiridina*, Svartz solicitó a los laboratorios suecos *Pharmacia*, la síntesis de derivados que contuviesen en una sola molécula las estructuras de *Sulfapiridina* y ácido *Salicílico*.



SULFASALAZINA

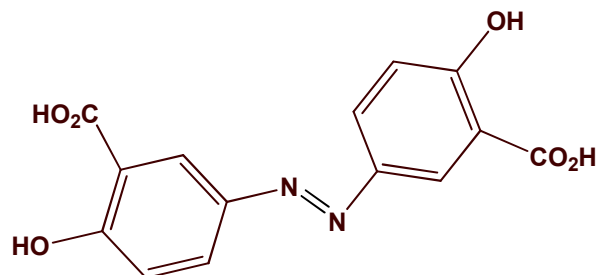
Estructura que integra en una sola molécula el "5-amino-salicílico" y la *Sulfapiridina*
 Ácido (E)-2-hidroxi-5-((4-(N-piridin-2-il)sulfamoil)fenil)diazenil benzóico

Actividad enzimática azo-reductasa de la flora bacteriana del colon



MESALAZINA

Ácido 5-amino-2-hidroxibenzóico



OLSALAZINA

(E)-5,5'-(diazen)-1,2-diil)bis(ácido 2-hidroxibenzóico)

El grupo de síntesis orgánica de la Universidad de Estocolmo dirigido por *Willstedt*, sintetizó cuatro moléculas *Sulfasalazina*. Los primeros ensayos en

pacientes con colitis ulcerosa mostraron resultados favorables; pero la respuesta en los afectados por artritis reumatoide fue dispar. Los estudios experimentales en animales evidenciaron que la *Sulfasalazina* se acumulaba en el tejido conjuntivo y en el lumen intestinal, donde era metabolizado por enzimas con actividad *azo-reductasa*, liberándose *Mesalazina* (5-amino-salicílico). A finales de la década de 1970 se demostró que la *Mesalazina* era responsable de la actividad anti-inflamatoria observada con *Sulfasalazina* (Azad Khan A. K., Piris J., Truelove S.C. An experiment to determine the active therapeutic moiety of Sulphasalazine. *Lancet* 1977; *ii*: 892-5). Además, al eliminar la fracción sulfamida de la molécula de *Sulfasalazina* se soslayaba la mayoría de los efectos adversos. Este proceder se sustenta en que la colitis ulcerosa y otras patologías intestinales inflamatorias (v.g. enfermedad de *Crohn*) no están causadas por infecciones estreptocócicas].

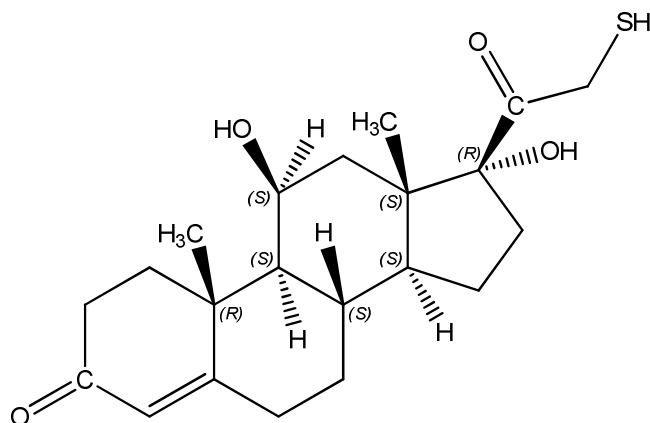
Olsalazina, un dímero de *Mesalazina*, que había sido usado como tinte bajo el nombre de “amarillo mordiente” fue patentado por los laboratorios *Pharmacia* en el año 1981 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Se activa en el colon de modo similar a la *Sulfasalazina*.

La **segunda línea de tratamiento** son los *corticosteroides*.

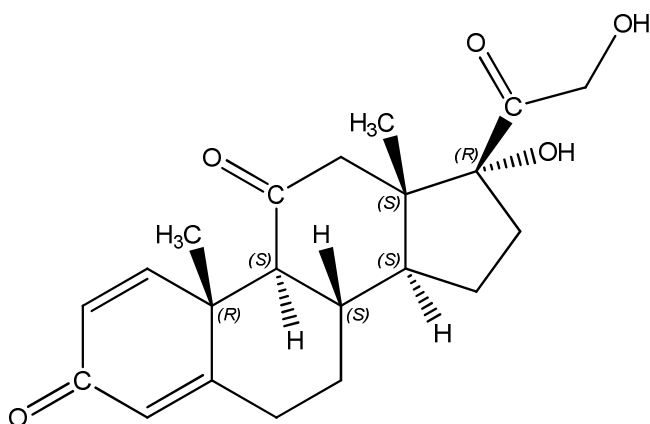
Se prescriben en un rango muy variable de dosis. Las preparaciones farmacéuticas de *corticosteroides* para uso rectal son las más adecuadas en las colitis distales (*proctatitidis*). Las formulaciones orales de *Prednisona* son necesarias en los casos más graves. Y, si la respuesta al tratamiento *corticosteroide* oral es insuficiente, se recurre a la *Metilprednisolona* por vía intravenosa.

La duración habitual del tratamiento de la enfermedad intestinal inflamatoria (en sus diferentes entidades nosológicas) suele ser prolongada. Por ello es importante seleccionar un *corticosteroide* que se absorba lentamente o bien se metabolice con rapidez al objeto de disminuir los importantes efectos adversos asociados al uso prolongado de estos medicamentos. Por esta razón, los *corticosteroides* que, de sólo,

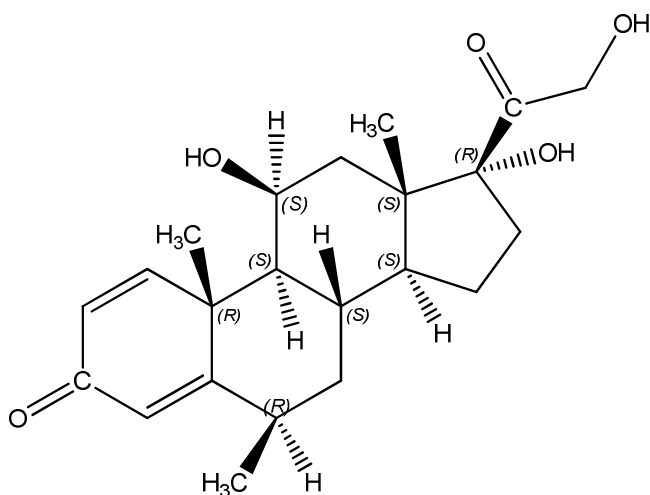
tienden a prescribirse con mayor frecuencia son: [Beclometasona](#), [Budesónida](#) o *Tixocortol*.



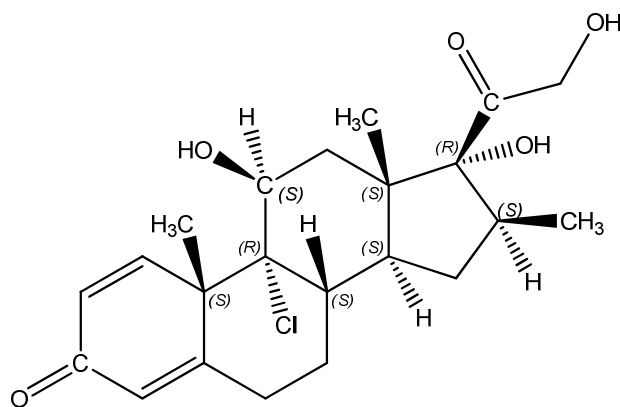
TIXOCORTOL



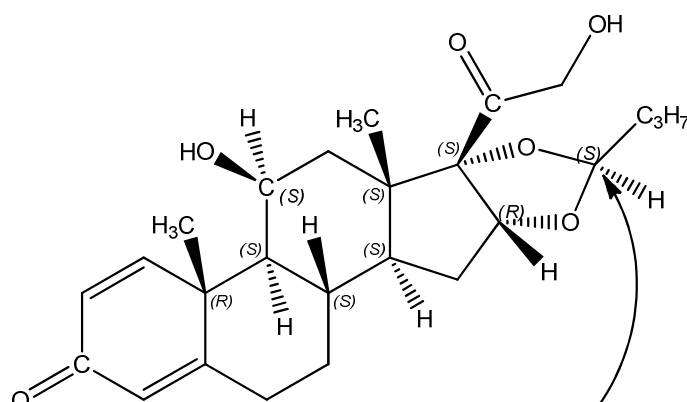
PREDNISONA



METILPREDNISOLONA



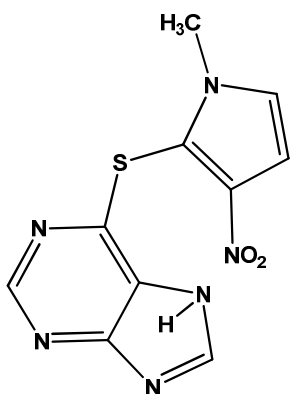
BECLOMETASONA



BUDESÓNIDA
mezcla de los dos epímeros del C

[Epímeros son isómeros ópticos con dos átomos quirales, pero en los que solo varía la configuración de uno de estos centros].

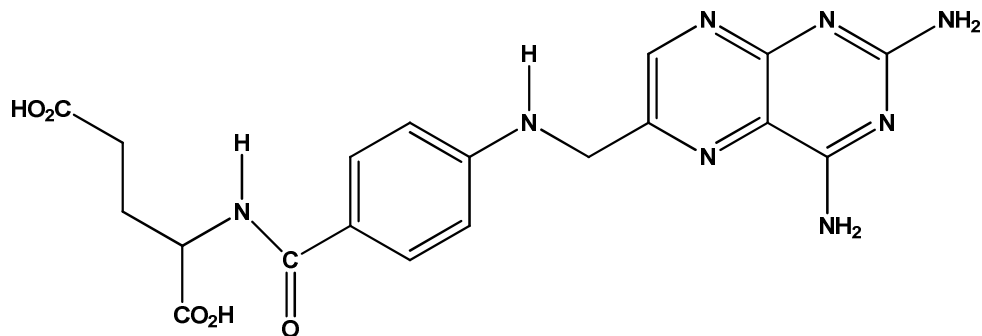
La **tercera línea de tratamiento** son los inmunosupresores y la terapia biológica. Estos medicamentos son más efectivos en la enfermedad de *Crohn* que en la colitis ulcerosa.



AZATIOPRINA
6-((1-Metil-3-nitro-1H-pirrol)tio-7H-purina

La mayoría de los estudios con inmunosupresores en la enfermedad intestinal inflamatoria se han llevado a cabo con [Azatioprina](#), o su metabolito 6-mercaptopurina. Su efecto tarda en manifestarse varios meses, por lo cual no son adecuados en el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad. En cambio son muy eficaces en la remisión de las recaídas, sobre

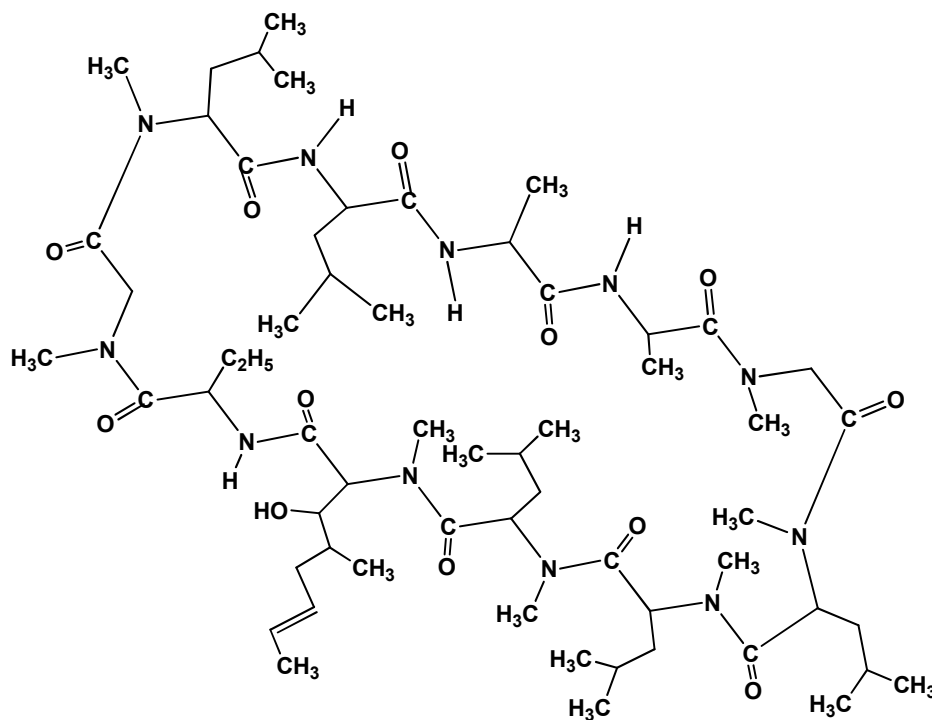
todo en los pacientes refractarios al tratamiento con *corticosteroides*.



METOTREXATO

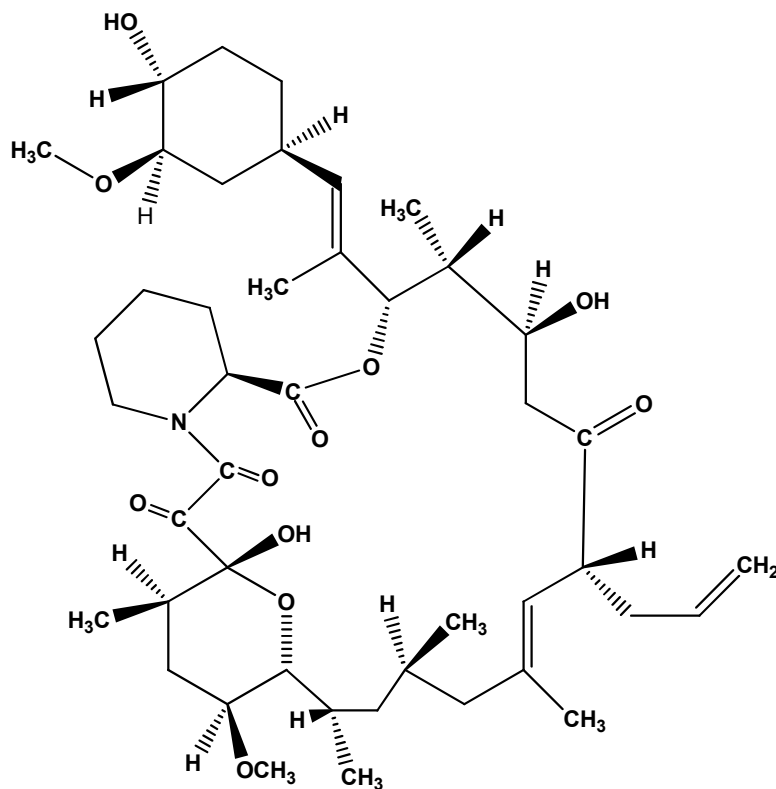
Ácido 2-(4-((2,4-diaminopteridin-6-il)metil)amino)benzamido)pentanedioico

Otros inmunosupresores que también se han usado en la enfermedad intestinal inflamatoria, con resultados variables incluyen: [Metotrexato](#), [Ciclosporina](#), [Tacrolimus](#) y [Micofenolato de mofetilo](#).

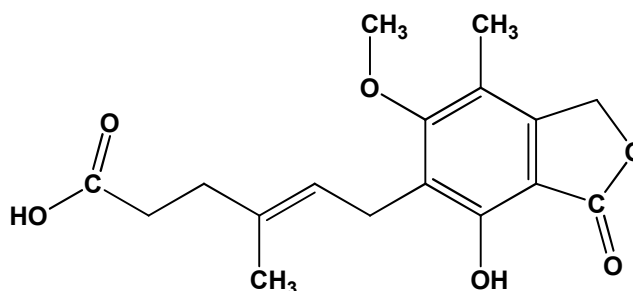


CICLOSPORINA

(extraída de *Beauveria nivea*, sinonimia *Tolypocladium inflatum* Gams)



TACROLIMUS



MICOFENOLATO

Ácido (E)-6-(4-hidroxi-6-metoxi-7-metil-3-oxo-1,3-dihidroisobenzofuran-5-il)-4-metilhex-4-enóico

La farmacoterapia biológica incluye anticuerpos contra el [Factor de Necrosis Tumoral](#) (*TNF* de su acrónimo en inglés, *Tumour Necrosis Factor*). Estos anticuerpos monoclonales son [Infliximab](#), [Adalimumab](#) y [Certolizumab pegilado](#) [pegilado significa unido a polietilenglicol] y [Golimumab](#).

El único anticuerpo monoclonal anti-integrina disponible hasta ahora es [Natalizumab](#). Consigue la remisión de la enfermedad de *Crohn*. A partir de ahora se añade [Vedolizumab](#) a este grupo farmacológico.

Otras terapias biológicas en distintos estadios de investigación incluyen [Alicaforsen](#), un oligonucleótido anti-sentido; [Abatacept](#), co-estimulante de los linfocitos T; [Vesilizumab](#), un anticuerpo anti-CD3; y CCX-282, un inhibidor del receptor CCR9.

La observación de que las enfermedades inflamatorias intestinales son muy infrecuentes en fumadores ha llevado a investigar el uso de Nicotina formulada en parches trans-dérmicos, sobre todo en las fases activas de la enfermedad. Sin embargo, no ha mostrado utilidad como tratamiento de mantenimiento.

[La enfermedad de *Crohn* es un síndrome que cursa con inflamación e irritación de cualquier trozo del tracto gastrointestinal, si bien la porción que se afecta con más frecuencia es el íleo, esto es, la parte distal del intestino delgado. Se produce una inflamación en profundidad en el recubrimiento interno del tubo digestivo. Se puede producir una estrangulación parcial de la luz en la zona inflamada, con aumento compensatorio del peristaltismo que da lugar a dolor, espasmos y diarreas frecuentes y profusas. Es difícil de diagnosticar porque suele confundirse con colitis ulcerativa y otros síndromes inflamatorios intestinales. Sinonimias para la enfermedad de *Crohn* son *enteritis e ileítis*].

Los efectos adversos más significativos descritos hasta ahora con *Entyvio*[®] (*Vedolizumab*) incluyen: riesgo de infecciones (efecto común a cualquier medicamento anticuerpo monoclonal), posible reacción de hipersensibilidad (debido a su estructura proteínica), bien localizadas en el sitio de inyección o, más raramente, generalizadas; así como toxicidad hepática.

Zaragoza, 4 de julio de 2014

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Florentino Ballesteros, 11-13
50002 Zaragoza