

TERAPEUTICA MEDICAMENTOSA EN LA ENFERMEDAD DE CROHN. REVISION Y RESULTADOS EN 22 PACIENTES.

* Dr. Heriberto Rodríguez Bonet
** Dra. Graciela Jiménez
*** Dr. Julio Carreras Tartabull.

Partiendo de la base del desconocimiento de la etiología de la enfermedad de Crohn o enteritis regional, hasta el momento, no hay curabilidad absoluta para la misma; por lo tanto el pensamiento del médico que asiste al paciente portador de esta afección ha de ser el de la adecuada valoración de la conducta a seguir en su doble vertiente: Medicamentosa y quirúrgica. Como la cirugía no ofrece seguridad de curación permanente, a la mayoría de enfermos debe instituirse primeramente tratamiento medicamentoso, acudiéndose a la terapéutica quirúrgica si aquel no controla la enfermedad. Así en la época actual el consenso general es de evitar la cirugía en la mayoría de los casos y los restantes diferirse todo lo posible.^{1,2}

Girard³ establece cinco condiciones que ameritan la instauración de la terapéutica medicamentosa:

- 1.— Después de un primer brote, pues puede entrañar una remisión de varios años.
- 2.— Después de un brote agudo o subagudo en el curso de una evolución crónica.
- 3.— En los pacientes que rehusan la intervención quirúrgica.
- 4.— En los pacientes que presentan contraindicaciones formales y en los que una conducta quirúrgica electiva o urgente no se impone.
- 5.— En las recidivas post-operatorias, sobre todo en pacientes que hayan sufrido amputaciones intestinales importantes, con la esperanza de evitar una nueva resección intestinal.

El tratamiento medicamentoso debe perseguir cuatro objetivos principales:

- 1.— Combatir el componente inflamatorio.
- 2.— Corregir las alteraciones nutricionales.
- 3.— Aliviar los síntomas del paciente.
- 4.— Luchar contra la sobre-infección.

1.— Para reducir el componente inflamatorio se cuenta con varias drogas, de las cuales algunas son ya conocidas en el tratamiento de esta enfermedad y otras de introducción reciente, por lo que conviene conocer algunos aspectos sobre sus propiedades y usos.

Corticoesteroides. Ampliamente utilizados con excelentes resultados en las afecciones primitivas y, sobre todo en las recidivas post-operatorias³. De acuerdo con Lennard-

Jones⁴, en la enfermedad estas drogas tienen tres indicaciones principales:

- 1.— En pacientes con una corta historia y síntomas agudos, en los que se puede inducir la remisión clínica, y por estas circunstancias se les puede administrar por un corto período de tiempo.
- 2.— Pacientes que presentan una extensa enfermedad del intestino delgado, para los que el tratamiento quirúrgico no es aplicable.
- 3.— Los que han sufrido diversas operaciones por lesiones del intestino delgado, en los que el uso prolongado de corticoesteroides es adecuado y útil.

La dosis promedio recomendada es 15—40 mg./día de prednisona.³

Salicilazosulfapiridina. En los últimos años se han reportado buenos resultados con el uso de este medicamento⁵. Por su compuesto sulfapiridina tiene acciones antibacterianas y por el ácido 5-aminosalicílico tiene acciones anti-inflamatorias.

Carbone y Cols.⁶ recomiendan una dosis de 5 g. de 4 a 8 veces al día tomadas con algún alimento o con las comidas y cuando haya mejoría reducir la dosis a 0.5 g. tres veces al día.

Inmunosupresores. La concepción de que esta es una enfermedad autoinmune ha conducido en la última década al empleo de medicamentos inmunosupresores.^{7,8,9,10,11}

Aparte de las manifestaciones indeseables inherentes al uso de estos medicamentos se han reportado abscesos intra-abdominales, algunos casos de peritonitis¹² y amiloidosis¹³ como efectos colaterales. La droga más empleada dentro de esta categoría ha sido la Azatioprina, de la que Estéban¹⁴ recomienda la dosis de 4 mg./kg. de peso por día durante diez días y luego continuar con 2 mg. en forma prolongada, controlada por el número de plaquetas y leucocitos. Puede usarse sola o combinada con los esteroides.

Metronidazol. Es otro fármaco que se ha estado utilizando en la última década con buenos resultados. Algunos autores consideran que posee propiedades inmunosupresoras e incluso inhibitorias de los granulomas¹⁰. Ursing y Kame¹⁵ justifican el uso de estos medicamentos argumentando que el sobrecrecimiento de microorganismos en el intestino puede contribuir a las anomalías de la absorción por desconjugación de los ácidos biliares debido a la acción de las bacterias anaerobias, además de que estas últimas pueden ser fuente de antígenos participando en las reacciones inmunológicas de posible participación en la patogénesis de la enfermedad. Estos autores han usado el medicamento a razón de 40 mg./kg. de peso/día con buenos resultados y manifiestos de dos a cuatro semanas de iniciado el tratamiento.

* Especialista en cirugía general, Hospital Docente, General Carlíxto García, Habana, Cuba.

** Especialista en gastroenterología, Instituto de Gastroenterología, Habana, Cuba.

*** Residente de 3er. Año Cirugía General, Hospital Docente, General C. García.

Inmunorreguladores. La contribución más reciente al tratamiento medicamentoso de la enfermedad es la terapia inmunoestimulante. Como es cada día más evidente que muchos pacientes portadores de la enfermedad sufren alteraciones de su sistema inmuno-celular^{16,17,18,19,20}, es comprensible el empleo de este tipo de terapia.

Los adyuvantes de la inmunidad pueden obrar a nivel del antígeno y a nivel del huésped.²¹

— A nivel del antígeno son capaces de modificar las propiedades antigénicas de las moléculas y su metabolismo.

— A nivel del huésped inducen a modificaciones profundas: Transformación de macrófagos (fagocitosis creciente, síntesis de enzimas, etc.), transformación de las células linfocíticas con síntesis de inmunoglobulinas, multiplicación de los histiocitos macrófagos, linfocitos y plasmocitos.

— El conjunto de estas transformaciones tiende a modificar la relación del número de células inmunocompetentes—número de moléculas antigénicas, disminuyendo así la tolerancia y favoreciendo la respuesta inmunológica humoral y celular.

Como inmunoestimulantes se han estado usando el B.C.G.²², el factor de transferencia^{23,24} y el levamisol²⁵ con muy buenos resultados.

II.— Para corregir las alteraciones nutricionales además del régimen dietético ya conocido se ha estado empleando en los últimos años, con resultados favorable, la Hiperalimentación Parenteral.^{24,27,28,29}

El objetivo perseguido con esta es hacer descansar el intestino evitando la ingestión por vía oral con lo que habrá una nueva actividad mecánica, física y química del mismo, ya que al reducir al mínimo los traumatismos y la irritación del intestino inflamado o denudado se invierten las acciones y en vez de digestión y absorción hay cicatrización y regeneración.

Driscoll y Rosemberg³⁰ consideran de utilidad la hiperalimentación-parenteral y reposo intestinal total en las siguientes situaciones:

1.— En caso de desnutrición grave.

2.— En pacientes en que haya fracasado el tratamiento medicamentoso y en los que no resulte posible la intervención quirúrgica por el carácter difuso del padecimiento o que presenten riesgos quirúrgicos.

3.— Como preparación en pacientes con depleción nutricional antes de la intervención y para mantenerlos en el período post-operatorio.

4.— En pacientes con intestino corto por resecciones amplias, en el post-operatorio o a largo plazo.

III.— Para aliviar los síntomas del paciente se puede recurrir a los antiespasmódicos belladona o papaverina y espasmolíticos de síntesis que disminuyen el tránsito y el espasmo de los sectores patológicos antidiarréicos, etc.

IV.— La invasión de las ulceraciones mucosas por la flora intestinal puede ser combatida con las sulfaguanidinas, la salicilozosulfapiridina y los antibióticos más activos sobre la flora intestinal como la neomicina y la colistina.

MATERIAL Y METODO

Seleccionamos los expedientes de 22 pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn asistidos en el Hospital do-

cente General Carlixto García y el Instituto de Gastroenterología, ambos de la ciudad de la Habana, en un período de diez años partiendo de enero de 1968 y en los cuales se empleó la terapia medicamentosa.

Con posterioridad al alta de los pacientes realizamos un estudio de seguimiento durante un período de un año con la finalidad de Verificar el estado de los mismos y hacer comparaciones entre los resultados de los medicamentos empleados al ingreso y durante el tratamiento ambulatorio.

RESULTADOS Y DISCUSION

De los 22 pacientes 13 tenían antecedentes de haber sido operados a causa de la enfermedad.

La forma clínica presentada fue la siguiente:

Subaguda. 2 casos

Crónica. 20 casos.

Los síntomas predominantes fueron cuadros diarréicos y dolores abdominales, un paciente presentaba varias estercoreas.

CUADRO I

RESULTADOS OBTENIDOS CON LOS MEDICAMENTOS EMPLEADOS DURANTE EL INGRESO (22 CASOS).

| Medicamentos | No. de casos | RESULTADOS | | |
|-------------------------|--------------|--------------------------|----------------|-----------------|
| | | Desaparición de síntomas | Mejoría franca | Insatisfactorio |
| B. C. G. | 10 | 7 | 1 | 2 |
| A.A.S.A.* | 6 | | 1 | 5 |
| Metronidazol | 4 | | 3 | 1 |
| Salicilazosulfapiridina | 1 | | 1 | |
| Bálsamo Shotakowsky** | 1 | | 1 | |
| TOTALES | 22 | 7 | 7 | 8 |

Como puede observarse la terapéutica más empleada fue la inmunorreguladora (B.C.G.), con la que se obtuvo el mejor resultado. En 7 pacientes se empleó el método de escarificación de Geffroy²² con excelente respuesta, en 3 pacientes se empleó el medicamento por vía oral lográndose mejoría franca en un caso mientras que en los dos restantes persistieron los síntomas.

Metronidazol y Salicilozosulfapiridina proporcionaron respuestas aceptables.

El Bálsamo Shotakowsky se empleó en un enfermo con tres fístulas externas en el abdomen; se administró por vía

* Antibióticos, analgésicos, sulfas y antidiarréicos.

** Vinilinum (producto soviético).

oral y a través de los orificios fistulosos, con resultados muy buenos ya que al momento del alta el paciente presentaba una franca recuperación del estado general, solo persistía un derrame discreto sin salida de líquido intestinal, por uno de los orificios y los demás habían cerrado.

SEGUIMIENTO

En el siguiente cuadro se observan los tipos de medicamentos empleados durante el ingreso y los administrados durante el tratamiento ambulatorio posterior al alta y se deduce la continuación de los mismos medicamentos empleados originalmente o el cambio a otros de acuerdo a las respuestas favorables o no durante un año de seguimiento de los 21 pacientes egresados vivos.

CUADRO II

RELACION TRATAMIENTO DE INGRESO Y
AMBULATORIO. NO DE PACIENTES.

| Durante el ingreso | Tratamiento actual (egresados) | | | | Total | |
|--------------------------|--------------------------------|-----------|--------------|--------------------------|----------|-----------|
| | B.C.G. | A.A.S.A. | Metronidazol | Salicilazo-sulfapiridina | | |
| B.C.G. | 10 | 9 | | 1 | 10 | |
| A. A. S. A.* | 5 | 2 | 1 | 2 | 5 | |
| Metronidazol | 4 | 1 | 3 | | 4 | |
| Salicilazo-sulfapiridina | 1 | | | 1 | 1 | |
| Bálsamo Shotakowsky | 1 | | 1 | | 1 | |
| TOTALES | 21 | 12 | 0 | 5 | 4 | 21 |

* Antibióticos, analgésicos, sulfas y antidiarréicos.

CUADRO III

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO ACTUAL
(EGRESADOS) 21 PACIENTES.

| Medicamento | No. de pacientes. | Desaparición de síntomas | Mejoría franca | Insatisfactorio |
|--------------------------|-------------------|--------------------------|----------------|-----------------|
| B.C.G. | 12 | 7 | 4 | 1 |
| Metronidazol | 5 | 1 | 3 | 1 |
| Salicilazo-sulfapiridina | 4 | 1 | 2 | 1 |
| TOTALES | 21 | 9 | 9 | 3 |

En el 90 o/o de los pacientes en que se empleó el B.C.G. durante el ingreso continuaron recibiendo el tratamiento ambulatoriamente (a dos de los tres pacientes en que se empleó la vacuna por vía oral durante el ingreso se le administró luego por el método de escarificación de Geffroy con resultados favorables.

Tres pacientes en que se emplearon otros medicamentos durante su ingreso fueron luego ambulatoriamente, sometidos a esta terapéutica inmunoreguladora.

A partir del número de pacientes en que se administró inicialmente la combinación A.A.S.A. aumentó el número de aquellos que posteriormente fueron tratados con B.C.G., Metronidazol y Salicilozosulfapiridina. Totalizando el número de enfermos con respuestas favorables y llevándolo a porcentaje tendremos que en 85.7 o/o estos tres medicamentos aportaron buenos resultados.

El paciente en que fracasó el tratamiento con B.C.G. fue sometido a una intervención quirúrgica porque desarrolló un síndrome de oclusión intestinal parcial a repetición.

CONCLUSIONES:

1.— El tratamiento inmunorregulador, conforme a los resultados obtenidos en nuestro trabajo y otros ya reportados, es un arma terapéutica de muy buenos resultados en el manejo de la enfermedad.

2.— El Metronidazol y la Salicilozosulfapiridina pueden proporcionar buenos resultados en pacientes con enfermedad de Crohn y deberían estudiarse en grupos mayores de estos enfermos.

3.— Debe profundizarse en el conocimiento del manejo y acción de estos medicamentos en la enfermedad desde el punto de vista farmacológico e inmuno-histológico.

BIBLIOGRAFIA

- 1.— Dombal, F.: Recurrent Crohn's disease. The Canadian Journal of Surgery 17, 6; 408—412 Nov. 1974.
- 2.— Weelock, F.: Tratamiento quirúrgico de la ileitis regional colitis ulcerosa y colitis granulomatosa. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. Edit. Interoamericana (Edic. en español), 670—683, Junio, 1974.
- 3.— Girard, M.: La Maladie de Crohn. Le Journal de Médecine de Lyon 1214: 1274, Oct., 1971.
- 4.— Lennard-Jones, J.: Medical Treatment of Crohn's Disease. The Canadian Journal of Surgery. 17 (6): 402—404, 1974.
- 5.— Ruof, M et al: The Radiology Cornell: Cecal Sigmoid Fistula in Granulomatous Colitis. American Journal of Gastroenterology. 57: 266—270, Mar. 1972.
- 6.— Carbone, J. et al: Enteritis Regional. Diagnóstico y Tratamiento. Edit. El Manual Moderno, S. A., México, 6ta. edic. en español. 362, 367, 1971.
- 7.— Brooke, B et al: Further Experience with azathioprine for Crohn's disease. Lancet 2:1050—1053, 1973.
- 8.— Papp, J. et al: Azathioprine Treatment in Crohn's disease. American Journal of Gastroenterology. 61 (2): 136—142, 1974.
- 9.— Watson, W and Bukowsky, M.: Azathioprine in Management of Crohn's Disease a randomized cross-over study (abstract). Gastroenterology. 66:796, 1974.
- 10.— Sachar, Dy present, D.: Inmunoterapia en los padecimientos inflamatorios del intestino. Clínicas Médicas de Norteamérica. Edit. Interamericana. México: 1:179—189, 1978.
- 11.— Wallestein, S. and Persson, S.: Azathioprine Therapy for Crohn's Disease. Acta Chirurgica Scandinavica. 138: 625—640 1972.
- 12.— Nogueira, J. and Freedman, M.: Acute Pancreatitis as a

- Complication of Imuran Therapy in Regional Enteritis. *Gastroenterology*. 62 (5): 1040-1041, 1972.
- 13.— Godeau, P. et al: Amylose au Cours de la Maladie de Crohn. *La Nouvelle Presse Medicale*. 6 (21): 1877, 21 Mai, 1977.
- 14.— Esteban, J.: Estado actual sobre la enfermedad de Crohn. 24 Lecciones y 4 mesas redondas de Patología Digestiva. I.N.P. Madrid. *LIADÉ/149-162*, 1974.
- 15.— Ursing, B and Kane, C.: Metranidazol for crohn's Disease. *Lancet*. I (7910), 775-777, 1975.
- 16.— Aluwihane, A.: Electron Microscopy in Crohn's Disease. *Gut* 12:509, 1971.
- 17.— Green, F. et al: The Distribution of Mucosal Antibodies in the Bowel of patients with Crohn's Disease. *Gut* 16 (2): 125-131, 1975.
- 18.— Falchuck, K. and Issebacher, K.: Circulating Antibodies to bovine Albumin in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: Characterization of the response. *Gastroenterology*. 70 (1): 5-8, 1976.
- 19.— Taylor, K.: Crohn's Disease. *Basic and Clinic Immunology*. Fudenberg et al Lange Medical Publications, California. 559, 1976.
- 20.— Meyers, S et al: Anergy to Dinitrochlorobencene and Depression of T-Lyn focytes in Crohn's Disease and ulcerative Colitis. *Gut*. 17: 911-915, 1976.
- 21.— Geffroy, M. et al: Traitement de la Maladie de Crohn par la B.C.G. (Données Biologiques-Essai d'interpretation). *Archives Francaises des Maladies de L'appareil Digestif*. 60 (6-7): 299-308, 1971.
- 22.— Geffroy, M. et al: Traitement de la Maladie de Crohn par la B.C.S. *Archives francaises des maladies de l'appareil digestif*. 60 (6-7): 293-298, 1971.
- 23.— Asquith, P. et al: Transfer factor in the treatment of the Crohn's disease. *Gut*. 16: 832, 1975.
- 24.— Ng, R. and Vicary, F.: Cell-mediated immunity and transfer factor in Crohn's disease. *British Medical Journal* 2:87-88, 1976.
- 25.— Bertrand, J. et al: Maladie de Crohn et levamisole. *Nouvelle Presse medicale*. 3:2265, 1974.
- 26.— Chapman, R. et al: Management of intestinal Fistulas. *American Journal of Surgery*. 108: 152-158, 1964.
- 27.— Fisher, J. et al: Hyperalimentation as primary therapy for inflammatory bowel disease. *American Journal of Surgery*. 125: 160-168, 1973.
- 28.— Marshall, F.: Hyperalimentation as Crohn's disease. *American Journal of surgery*. 128 (5) 652-653, 1974.
- 29.— Greemberg, G. et al: Total parenteral nutrition (TPN) and bowel rest in the management of Crohn's disease. *Gut* 17: 828, 1976.
- 30.— Driscoll, R. y Roseberg, I.: Nutrición parenteral total en los padecimientos inflamatorios del intestino. *Clínicas médicas de Norteamérica* (ed. especial). Edit. Interamericana; México. I: 191-207, 1978.
-