

EDITORIAL

Artropatía de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Inmunosupresores y terapias complementarias

Mayra Castillo Jurado

Servicio de Reumatología, Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo
Guayaquil-Ecuador

El compromiso articular en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un problema frecuente que ha puesto en evidencia la estrecha relación entre el intestino y las articulaciones a través de diversos mecanismos que involucran a la microbiota intestinal y factores inmunogenéticos. Al menos un tercio de estos pacientes presentan las manifestaciones musculoesqueléticas clásicas encasilladas como espondiloartritis (EspA) según los criterios de clasificación de la Assessment of SpondyloArthritis International Society (ASAS),¹ que incluyen dolor axial inflamatorio, artritis, entesitis o dactilitis, positividad para el antígeno HLA-B27 y hallazgos de sacroileitis en los estudios de radiografías o resonancia magnética, en el contexto de una colitis ulcerosa (CU) o enfermedad de Crohn (EC). Junto a las manifestaciones articulares, estos pacientes pueden presentar uveítis y hasta un 10 a 25% compromiso cutáneo como el eritema nodoso, pioderma gangrenoso o estomatitis aftosa.¹

El espectro del compromiso musculoesquelético axial (EspA-Ax) va desde dolor lumbar inflamatorio con o sin sacroileitis radiológicamente evidente a la espondilitis anquilosante. La sacroileitis suele ser asimétrica y puede preceder al inicio de la EII. La presentación con afectación predominantemente periférica (EspA-P) se caracteriza por artritis no erosiva y no deformante. Se ha observado que la artritis periférica, sobretudo la oligoartritis, tiene relación con la actividad de la EII.³ Resulta, por lo tanto, indispensable valorar la actividad inflamatoria de ambas entidades por separado y consensuar con el Gastroenterólogo el tratamiento a seguir.

El tratamiento de la EspA-Ax inicia con la combinación de terapia física y antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Tanto los AINES tradicionales como los inhibidores selectivos Cox 2 (COXIBS) mejoran el dolor y la rigidez axial, pero no evitan la progresión radiográfica. Por otro lado, los AINES pueden aumentar el riesgo de recidiva de la EII al inhibir la COX provocando una disminución en la producción de prostaglandinas, esenciales para mantener la integridad de la mucosa intestinal. Los COXIBS serían menos

**Inflammatory Bowel Disease: Immunosuppressants
and complementary therapies**

CORRESPONDENCIA

mayracastillo.md@gmail.com

tóxicos en este tipo de pacientes, si se utilizan por períodos cortos de tiempo.⁴ En un metaanálisis que comparó los COXIBS vs placebo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de recaída de la EII entre los inhibidores de la COX-2 y el placebo, siendo el RR de 0,86 (IC del 95 %, 0,39-1,88).⁵ Debido a las limitaciones de estos estudios y el riesgo potencial de toxicidad intestinal, resulta prudente evitar el empleo tanto de AINES clásicos como de COXIBS en la EII activa y enfatizar el uso cauteloso y por intervalos cortos en la EII que esté bien controlada.¹

La limitación para el uso de AINES en pacientes con EII activa y EspA-Ax asociada, conlleva al uso temprano de terapia biológica. Del grupo de los Anti TNF (ampliamente usados en el tratamiento de la EspA-Ax), el Infliximab y Adalimumab han mostrado ser eficaces tanto para la EC luminal y perianal como para la CU. El Golimumab es efectivo sólo para la CU. Las dosis recomendadas de estos biológicos son las utilizadas para conseguir la remisión a nivel intestinal, que habitualmente son mayores a las utilizadas en los pacientes que sólo presentan EspA-Ax, de esta forma se consigue el control de ambas patologías.¹ El Etanercept no es útil en la EII, se ha incluso asociado a reactivación o aparición de nuevos casos.⁶ Ustekinumab (anti interleucina 12-23) es efectivo para control de la EC, CU, artritis psoriática, pero no para la EspA-Ax.⁷ Secukinumab (anti interleucina 17) es útil para el tratamiento de la EspA-Ax pero está asociado a nuevos casos o exacerbaciones de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa.⁸

En los pacientes con EII y EspA-P activas, son útiles la fisioterapia, las inyecciones intraarticulares con corticoides, el uso de metotrexate y aminosalicilatos, y en los casos refractarios la terapia biológica con anti TNF. La sulfasalazina es útil en la CU pero no es efectiva en la EC. En ésta última se prefiere el uso de metotrexate. En los pacientes con CU y EspA-P activas que se encuentran en tratamiento con mesalazina o azatioprina, éstos pueden ser sustituidos por metotrexate o sulfasalazina,¹ sobretodo si se planea la terapia combinada con anti TNF. Cualquiera de estos escenarios requiere que el reumatólogo y gastroenterólogo acuerden la terapia a seguir.

Siendo la EII una patología en la que existe un desequilibrio entre respuestas inmunes innatas y adaptativas, con complejas interacciones con la microbiota intestinal,⁹ es frecuente que estos pacientes presenten reacciones adversas importantes con la terapia convencional. Existe la necesidad, en muchos casos, de asociar terapias complementarias basadas en ingredientes naturales.

La curcumina es el ingrediente activo de la cúrcuma cuyas propiedades antiinflamatorias y antioxidantes han sido estudiadas en pacientes con cáncer y enfermedad cardiovascular. Algunos estudios indican que la curcumina, a través de mecanismos aún no aclarados, disminuye marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR) y eritrosedimentación (ESD) y existen otros estudios con resultados inconsistentes.¹⁰ Un metaanálisis conducido por Ebrahimzadeh M. et al, demostró que la suplementación con curcumina en dosis de 250 – 1500 mg por día por 8-12 semanas, se asoció a una disminución de los niveles de PCR y ESD, en adultos con artritis reumatoidea y CU, en comparación con el grupo control. Hallazgos similares se observó en el análisis por subgrupos.¹⁰ Es importante mencionar que los estudios evaluados en este metaanálisis reportaron además mejoría en la actividad de la enfermedad, nivel de dolor, número de articulaciones inflamadas y dolorosas. Se necesitan más estudios dirigidos específicamente a probar esta asociación.¹⁰

Los pacientes con EII y otras enfermedades autoinmunes suelen tener niveles bajos de vitamina D (VD). El conocimiento de que el receptor de VD está presente en la mayoría de los tejidos y células del cuerpo, aclara las diversas funciones en las que está implicada esta hormona además del metabolismo fosfocálcico. La VD promueve la respuesta quimiotáctica y fagocítica de los macrófagos, induce la síntesis de péptidos antimicrobianos y reduce la producción de interleucinas inflamatorias (IL 1, IL 6, IL 8) y TNF-alfa, ejerciendo así efectos antiinflamatorios.¹¹ Se ha observado que la deficiencia de VD ocasiona malnutrición y cambios en la microbiota intestinal. Estudios observacionales han mostrado que los niveles de VD se relacionan de forma inversa con la actividad de la CU.¹² Un metaanálisis en base a estudios realizados en pacientes con CU demostró que la suplementación de VD, en dosis $\geq 30,000$ UI/día por 12 semanas, resultó en una mejoría significativa en los niveles de PCR, ESD y calcio.¹² A pesar de la necesidad de estudios randomizados controlados con diseños más rigurosos para establecer esta asociación, resulta hoy en día prudente la suplementación de VD en pacientes con EII.

Como reumatólogos, la coincidencia de estas dos patologías en un paciente nos obliga a considerar los aspectos de ambas en cada visita médica, así como a investigar más el lado intestinal de esta enfermedad y poder acordar de forma eficiente con el gastroenterólogo el mejor tratamiento a seguir.

REFERENCIAS

1. González-Lama Y, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn, Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el tratamiento de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal asociada a espondiloartritis. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43(5):273-283. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.01.005
2. Rudwaleit, M. New approaches to diagnosis and classification of axial and peripheral spondyloarthritis. *Current Opinion in Rheumatology.* 2010;22(4): 375-380. doi:10.1097/bor.0b013e32833ac5cc
3. Peluso R, et al. Management of arthropathy in inflammatory bowel diseases. *Ther Adv Chronic Dis.* 2015;6: 65-77. DOI: 10.1177/2040622314563929
4. Ribaldone DG, et al. Coxibs safety in patients with inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Pain Physician.* 2015;18(6): 599-607.
5. Miao XP, et al. Role of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in exacerbation of inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *Curr Ther Res Clin Exp.* 2008;69(3):181-91. doi: 10.1016/j.curtheres.2008.06.009
6. Sandborn WJ, et al. Etanercept for active Crohn's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology.* 2001;121(5):1088-94. doi:10.1053/gast.2001.28674
7. Deodhar A, et al. Three Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies Evaluating the Efficacy and Safety of Ustekinumab in Axial Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol.* 2019 Feb;71(2):258-270. doi: 10.1002/art.40728
8. Fauny M, et al. Paradoxical gastrointestinal effects of interleukin-17 blockers. *Ann Rheum Dis* 2020;79:1132-1138. doi:10.1136/annrheumdis-2020-217927
9. Silva F, et al. Etiología y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev. Med. Clin. Condes.* 2019; 30(4) 262-272. doi: 0.1016/j.rmclc.2019.06.004

10. Ebrahimzadeh A. Effects of curcumin supplementation on inflammatory biomarkers in patients with Rheumatoid Arthritis and Ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Complement Ther Med.* 2021;61:102773. doi: 10.1016/j.ctim.2021.102773
11. Colotta F, et al. Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *J Autoimmun.* 2017; 85:78-97. Doi: 10.1016/j.jaut.2017.07.007
12. Guan Y, et al. Effects on vitamin D supplementation on blood markers in ulcerative colitis patients: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Nutrition.* 2021. <https://doi.org/10.1007/s00394-021-02603-2>