

## El tratamiento con drogas activas frente a **Mycobacterium avium** subespecies **paratuberculosis** puede curar la enfermedad de Crohn: otra evidencia de la negligencia sobre esta tragedia en la Salud Pública

*J. Hermon-Taylor*

La búsqueda actual utilizando métodos apropiados de laboratorio, cultivos y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), confirma inequívocamente que el patógeno entérico crónico **Mycobacterium avium** subespecies **paratuberculosis** (MAP) está presente en la inflamación crónica intestinal en una mayoría aplastante de pacientes que sufren enfermedad de Crohn (EC) y que el MAP se encuentra raramente en personas con un intestino normal, no inflamado. La publicación en las páginas 22-8 y 29-39 de la presente edición de Digest Liver Dis de dos cuidadosas investigaciones de *Shafran y col.*, de la Universidad Central de Florida, y *Borody y col.*, del Centro de Enfermedades Digestivas, de Sydney, abre los estudios clínicos de tratamiento anti-MAP en EC, trayendo buenas noticias para la lucha de las personas con esta desgraciada enfermedad y sus familias.

*Shafran y col.* Usan la rifabutina y la claritromicina y *Borody y col.*, triple terapia con estas dos drogas en combinación con la clofazimina. La selección de estos agentes para tratar la EC reconoce la resistencia de las infecciones clínicas causadas por microorganismos del Complejo **Mycobacterium avium** (MAC), particularmente el MAP hacia las drogas estándar usadas en el tratamiento de la tuberculosis.

Se reconoce que el fenotipo del MAP en la EC no tiene una clásica pared celular rica en ácidos micólicos ZN positivos, y, por lo tanto, drogas como la isoniazida, el etambutol y la pirazinamida son con toda probabilidad poco útiles. Se reconoce también que el ritmo de replicación del MAP en la EC es probablemente extremadamente lento, característica que puede reducir la susceptibilidad de este patógeno intracelular a drogas como la ciprofloxacina. Finalmente, se reconoce la alta susceptibilidad **in vitro** e **in vivo** del MAC y del MAP a drogas como la rifabutina y la claritromicina que son modificaciones químicas del antibiótico natural del estreptomyces.

En su inhibición de la ARN polimerización y de la síntesis proteica microbianas a nivel del ribosoma, la rifabutina y la claritromicina, probablemente actúan de forma sinérgica y pueden también, ser potenciadas por la clofazimina. Los tres agentes poseen otra ventaja adicional, ya que se concentran en los macrófagos donde el MAP probablemente reside durante la EC.

El presente reportaje eleva hasta cuatro, el número de estudios clínicos independientes abiertos sobre el tratamiento de la EC con una combinación de drogas que actúan activamente contra el MAP, incluidas la rifabutina y la claritromicina. Estos cuatro estudios, esencialmente, dicen lo mismo. Esto es, que entre dos tercios y tres cuartas partes de pacientes con EC activa que toleren la administración de antibióticos de larga duración entrará en remisión con curación del intestino si son tratados con estos agentes. La proporción minoritaria de enfermos con EC que no responde al tratamiento puede estar infectada con MAP que ya presenta resistencia a las drogas. La variación geográfica en el rango de respuesta puede estar influenciada por la diferente presión

sobre el MAP y el uso ambiental de la claritromicina para otras infecciones. Un hallazgo frecuente es que una proporción de enfermos responde inicialmente pero luego recae durante el tratamiento. Otros en los que el tratamiento ha sido exitoso durante dos o más años pueden recaer al finalizar el mismo. Este resultado es consecuente con el conocimiento de otras infecciones clínicas por MAC en personas inmunocompetentes y la tendencia de los organismos del MAC a desarrollar resistencias. También es consecuente con la habilidad de las micobacterias *in vivo* para entrar en un estado de latencia en el cual es extremadamente difícil erradicarlas. La enfermedad se cura pero la infección latente persiste. *Borody y col.* han encontrado, al igual que yo mismo, que pacientes con EC que recaen después de sanar completamente, pueden responder otra vez (aunque no siempre) a las mismas drogas, un hallazgo que obliga a enfatizar la diferencia entre la resistencia a las drogas y la latencia. A pesar de los riesgos de recaída, el seguimiento durante largo término de los pacientes de EC tratados con drogas anti-MAP en Londres y en los presentes estudios muestra que hay un núcleo remanente de alrededor del 30-35 % de pacientes cuyo intestino inflamado sana y permanece sano. La endoscopia y la histología pueden mostrar la resolución de una EC florida previa, retornando la mucosa a un estado normal sin evidencia microscópica de infiltrado inflamatorio. Las bandas blancas cicatriciales en la endoscopia pueden indicar un daño irreversible inflingido por una previa y duradera enfermedad inflamatoria del intestino. Una proporción de pacientes con colitis severa por EC en una etapa final resistente a los tratamientos convencionales, que han respondido a la combinación de las drogas rifabutina y claritromicina, han sido rescatados de una casi inevitable panproctocolectomía y llevan una vida normal, aparentemente libres de enfermedad. Muchas otras ediciones han sido iluminadas por la presente y valiosa contribución desde Sydney y Florida. Muchos pacientes con EC que responden a la combinación de drogas anti-MAP se independizan de su necesidad de esteroides e inmunosupresores convencionales. Continuar con prednisolona durante unas pocas semanas después de empezar el tratamiento anti-MAP puede ayudar a mitigar la exacerbación de los síntomas en algunos pacientes descrita por *Shafran y col.* del tipo de Jarisch-Herxheimer. Una reacción similar se da también al principio del tratamiento de la tuberculosis activa y de la lepra. En doce pacientes con EC activa del estudio de Sydney no se encontraron efectos secundarios relacionados con las drogas cuando estas se introdujeron incrementando la dosis por etapas, incluyendo la clofazimina. La resolución de las estenosis ileales descrita por *Borody y col.* que siguen al tratamiento anti-MAP, con retorno a la aparente normalidad del intestino es cosecuente con mi propia experiencia y reminiscente de aquellas vistas en el acertado tratamiento con drogas de algunas estenosis ileales en el transcurso de la tuberculosis intestinal. En algún otro enfermo de Crohn infectado por MAP la completa curación de su intestino puede dar como resultado una densa y fibrótica cicatriz que requiera una cirugía limitada para resolver la obstrucción. El único paciente en el estudio de *Borody y col.* con un ileostomía previa por una pancolitis severa calificada como EC, respondió al tratamiento anti-MAP con cese de la diarrea hasta el punto en fue posible revertir la ileostomía. En una posterior recaída fue reclasificado como colitis ulcerosa (CU), y requirió, por este motivo, una colectomía con anastomosis ileo-anal. Los pacientes con una CU subyacente que tienen una susceptibilidad heredada o adquirida al MAP puede desarrollar una sobreinfección por el MAP en el colon ulcerado y presentar características clínico-patológicas de ambas enfermedades. El tratamiento de la sobreinfección por el MAP produce una mejoría clínica y endoscópica, pero el cese del tratamiento y la supresión de los esteroides permite a la CU proseguir su curso. La coexistencia de CU e infección por MAP es probablemente la explicación de una proporción bien conocida de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) cuya

colitis resulta indeterminada. La sobreinfección por MAP del colon dañado por alguna otra condición como la diverticulitis puede explicar reacciones similares al Crohn vistas en segmentos previamente dañados por otra enfermedad.

La principal propiedad del MAP que está presente en el intestino inflamado de los pacientes con EC, que lo diferencia claramente de otros microorganismos candidatos a esta relación causal, es la capacidad que tiene el MAP de causar inflamación crónica en el intestino en una amplia gama de animales incluidos los primates. Al igual que ocurre en la tuberculosis y en la lepra, hay diferencias entre las características clínico-patológicas de la enfermedad por MAP en los diferentes animales y en los humanos, pero el modelo principal tanto en los animales, así como en la EC de los humanos, es la forma paucibacilar de la enfermedad de Johne en las ovejas. Desde hace pocos años, se considera que esta patogenicidad crónica específica intestinal del MAP en diversas especies es la base para concluir que el MAP, en la EC, es causativa. La disponibilidad de una primera generación de drogas activas contra el MAP y el resultado del tratamiento anti-MAP en la EC en Australia y Estados Unidos junto a otros trabajos en este campo nos proveen de un importante y adicional conocimiento de la relación entre el MAP y la EC. Si el MAP en los tejidos inflamados del Crohn no es la causante de la enfermedad y es simplemente un organismo presente, sería necesario aceptar que a pesar de la alta patogenicidad es inofensivo para los humanos. La respuesta de la mayoría de pacientes con EC a una combinación efectiva de drogas que incluye la rifabutina y la claritromicina, sugiere que es muy improbable que ese sea el caso. Además, antibióticos del estreptomyces como la rifampicina y la eritromicina pueden eliminar muchas bacterias ordinarias del tracto intestinal, pero no son activas frente a las infecciones por MAP y no curan la EC. La rifabutina y la claritromicina, antibióticos estrechamente relacionados químicamente, también pueden eliminar muchas bacterias corrientes del intestino, pero son mucho más activos frente al MAP, y pueden curar la EC. Todas estas reflexiones, tomadas en su conjunto, indican que si los pacientes con EC mejoran y la inflamación de su intestino se cura con un tratamiento combinado que incluye la rifabutina y la claritromicina, es porque estos agentes matan a los organismos causales subyacentes.

La medicina contemporánea demanda un resultado positivo en uno, o más ensayos clínicos controlados y seleccionados al azar (ECC) antes de que las autoridades sanitarias reguladoras y las guías clínicas acepten que un nuevo tratamiento es capaz de producir un beneficio probado. Esto es caro y muy lento y cada empresa tiene su propia ética. Gracias a la iniciativa de un grupo de gastroenterólogos australianos coordinado por Warwick Selby y sustentado por la dedicación de Chris Belkey y sus colegas de Pharmacia, se inició en septiembre de 1999 en muchos centros australianos un ECC de terapia triple con rifabutina, claritromicina y clofazimina **versus** placebo en EC. Este ECC ha completado el reclutamiento de pacientes en septiembre de 2001 y se espera los resultados para 2003. Es un ensayo de importancia crítica y yo predigo que si se confirma lo que indican los cuatro estudios clínicos pioneros abiertos, que el tratamiento anti-MAP puede curar la EC. Entretanto, los resultados de este estudio clínico abierto son suficientemente reproducibles para justificar una aceptación por parte de los gastroenterólogos del tratamiento con esta combinación de drogas, para uso compasivo, en pacientes con EC colónica, en lugar de una proctocolectomía y estoma abdominal permanente, ya que tienen mucho que ganar y nada que perder.

Para enero de 2003, alrededor de 50.000 personas más en los Estados Unidos y al menos otras 50.000 en Europa occidental, habrán desarrollado una inflamación crónica intestinal del tipo de la EC, muchas de ellas causadas por el MAP. En este transcurso, la opinión pública informada juzgará con dureza en esta ocasión a los gastroenterólogos si la cultura de la negligencia y una inadecuada comprensión y errónea interpretación de la

información científica disponible en este campo ocasionalmente ejemplificada en los escritos contemporáneos continúa prevaleciendo. Hemos de disponer de las secuencias genómicas completas de las cepas de MAP bovinas, ovinas y de la EC humana. Los genomas y proteomas comparativos entre las cepas de MAP y su estrechamente relacionada **Mycobacterium avium** subespecie **avium** de menor patogenicidad tanto para animales como para humanos, junto con el uso de la bioinformática, podría desarrollar rápidamente una corta lista de dianas para la próxima generación de fármacos efectivos en el tratamiento de la EC. Los nuevos tratamientos deberían incluir vacunas de ADN que contengan múltiples epítomos del MAP capaces de generar una población de células T CD8+ antígenoespecíficas que favorezcan el aclaramiento microbiano inmuno-mediado. La experiencia con enfermos de lepra sugeriría que las vacunas terapéuticas completarían los tratamientos con drogas en lugar de competir con ellas. Dada la prevalencia de la infección por MAP en animales domésticos en muchos continentes junto con los amplios reservorios de vida libre, la existencia de puntos calientes de EC en áreas como Manitoba y Noreste de Escocia, y la emergente capacidad para identificar a individuos genéticamente susceptibles a la EC, necesitaremos también vacunas contra el MAP preventivas que sean efectivas tanto en los animales como en el hombre, antes de que podamos esperar que el progreso hacia una resolución global de este complejo problema sea una realidad.