

Gastro **trilogía**

2 0 1 5

EPISODIO V

Rompiendo Paradigmas
en el Diagnóstico y Tratamiento
de la Enfermedad
Inflamatoria Intestinal

CONACYT
Registro Nacional de Instituciones y Empresas Científicas y Tecnológicas
Registro: 2013/17732

Dr. Jesús K. Yamamoto Furusho
Dr. Francisco J. Bosques Padilla

Gastrotrilología V "Rompiendo paradigmas en el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal" es una publicación oficial de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C. Los artículos y fotografías son responsabilidad exclusiva de los autores.

La reproducción parcial o total de este ejemplar sólo podrá hacerse previa aprobación de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C.

Toda correspondencia debe dirigirse a: Nicolás San Juan # 233, Col. Del Valle, Del. Benito Juárez, C.P. 03100, México, D.F. Tel: 56 39 70 52, Fax: 56 39 99 71,
Correo electrónico: amg@gastro.org.mx.
Impreso en México. El tiro consta de 1000 ejemplares.

ISBN: 978-607-437-329-5

Editado y publicado con la autorización de la Asociación Mexicana de Gastroenterología, A.C. (AMG), por: AM EDITORES, S.A. DE C.V. a través de su sello CLAVE EDITORIAL.
Impreso por: Litográfica Ingramex S.A. de C.V. Centeno 162-1, Col. Granjas Esmeralda C.P. 09810, México D.F.



DIRECCIÓN DEL PROYECTO

Carlos Herver Díaz, José Eduardo Salinas de la Luz y Esther Castillo Aguilar

PRODUCCIÓN

Laura Mijares Castellá

ARTE

Ana Teresa Vázquez de la Mora, Ana Lydia Arcelus Cano, Ana Paula Cortina Romo,
María Mercedes Carrasco García, Carolina Villalobos Pagani

PREPrensa

José Luis de la Rosa Meléndez

Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109
Col. Bosques de las Lomas, C.P. 05120
México, D.F., Tel. 52(55) 5258 0279
ame@ameditores.com
www.ameditores.com

PRÓLOGO

Estimados Colegas:

El presente libro representa por primera vez el trabajo conjunto de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) con la Pan American Crohns and Colitis Organisation (PANCCO) a nivel de Latino America y representantes de otras asociaciones como la Crohn´s and Colitis Foundation de América (CCFA) y Canadá (CCFC) así como la European Crohn´s and Colitis Organisation (ECCO).

Todos los capítulos están escritos por expertos en el área de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) que incluyen desde los aspectos básicos de la enfermedad como la epidemiología, etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento convencional y biológico de la EII hasta situaciones especiales de la enfermedad como son embarazo, infecciones, neoplasias, pediatría, vacunación, manifestaciones extraintestinales, calidad de vida, adherencia terapéutica y nutrición.

Esperamos que el contenido de la obra les sea de utilidad en la actualización de sus conocimientos con el fin común de mejorar la calidad de atención de los enfermos que padecen EII y con ello disminuir las complicaciones asociadas a este padecimiento como son las cirugías, hospitalizaciones, recaídas, etc.

Con profundo agradecimiento a todos los colaboradores para la edición de esta obra.

Atentamente

Dr. Jesús K. Yamamoto Furusho y Dr. Francisco J. Bosques Padilla

DIRECTORES DE CURSO

Dr. Jesús K. Yamamoto Furusho

Clinica de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Presidente de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO)
Investigador Nacional nivel 3 del SNI, CONACYT
Director General del Grupo Académico y de Investigación en Crohn y CUCI de México (GAICUM)

Dr. Francisco J. Bosques Padilla

Presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología
Investigador Nacional nivel 2 del SNI, CONACYT

LISTA DE AUTORES

Dr. Carlos Agüero L.

Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile

Dr. Juan V. Alejandro Loya

Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario de la UANL

Dr. Francisco J. Bosques Padilla

Presidente de la Asociación Mexicana de Gastroenterología
Investigador Nacional nivel 2 del SNI, CONACYT

M.C. Nallely Bueno Hernández

Clinica de EII, Departamento de Gastroenterología; Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán

Dr. Rodolfo Cano Jiménez

Médico Gastroenterólogo, Jefe del Servicio de Gastroenterología y Jefe del Equipo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Servicio de Gastroenterología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Profesor Asociado de Medicina del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires. Ex presidente de la Sociedad Argentina de Gastroenterología

Dr. Juan De Paula

Médico Gastroenterólogo, Jefe del Servicio de Gastroenterología y Jefe del Equipo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Servicio de Gastroenterología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Profesor Asociado de Medicina del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires. Expresidente de la Sociedad Argentina de Gastroenterología

Dra. Marla Dubinsky

Professor of Pediatrics, Chief, Pediatric GI and Hepatology.
Co-Director Susan and Leonard Feinstein IBD Center Icahn School of Medicine, Mount Sinai Hospital

Dra. Gabriela Fonseca Camarillo

Clínica de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dra. María Teresa Galiano

Clínica de Marly en Bogotá, Colombia. Expresidenta de la Asociación Colombiana de Gastroenterología

Dr. Emmanuel I. González Moreno

Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario de la UANL

Dr. Joaquín Hinojosa Del Val

Hospital de Manises. Av. de la Generalitat Valenciana, 46940 Manises, Valencia España.
Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Servicio de Medicina Digestiva
Mail: jhinojosad@gmail.com

Dr. Patricio Ibañez L.

Profesor Asistente, Facultad de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile
Marcoleta 367, Santiago, Chile.
Mail: pibanez@med.puc.cl

Dr. Fabían Juliao Baños

Sección de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Coordinador Consulta de Enfermedad Inflamatoria Intestinal Hospital Pablo Tobón Uribe Medellín-Colombia. Profesor Universidad de Antioquia Pontificia Universidad Boliviana. Medellín, Colombia.

Dr. Paulo Kotze

Colorectal Surgery Unit-Catholic University Of Paraná- Curitiba,
Brazil S-ECCO Committee member.

Dr. Manuel Martínez Vázquez

Hospital Universitario Dr. José E. González. Centro para la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital Universitario Dr. José E. González, Monterrey, N.L.

Dra. Alejandra Mendoza García

Hospital Universitario Dr. José E. González, Monterrey, Nuevo León.

Dra. Beatriz Pernalet

Servicio de Gastroenterología Hospital Vargas, Caracas Venezuela

Dra. Alicia Sambuelli

Jefa de Enfermedades Inflamatorias Intestinales, Hospital Bonorino Udaondo,
Buenos Aires, Argentina

Dr. Germán E. Sánchez Morales

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Hillary Steinhart

Mount Sinai Hospital IBD Centre, Professor of Medicine, University of Toronto
Toronto, Canada

Dr. Flavio Steinwurz

Hospital Israelita Albert Einstein São Paulo - Brasil Fellow of the ACG- American College of Gastroenterology. Secretario General de PANCCO - Pan American Crohn's and Colitis Organisation

Dr. Rodrigo Vázquez

Médico adscrito al departamento de gastroenterología pediátrica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez. Secretario de Relaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología.

Dr. Guillermo Veitia

Jefe del Servicio de Gastroenterología Hospital Vargas, Caracas, Venezuela

Dr. Jesús K. Yamamoto Furusho

Clinica de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán
Presidente de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO)
Investigador Nacional nivel 3 del SNI, CONACYT
Director General del Grupo Académico y de Investigación en Crohn y CUCI de México (GAICCUM)

Dra. Cyrla Zaltman

Departamento de Clínica Médica, Universidad Federal de Medicina, Servicio de Gastroenterología, Hospital Universitario Clementino Fraga Filho-UFRJ
Mail: c.zaltman@gmail.com

ÍNDICE DE CONTENIDO

1	La epidemiología cambiante de la EII y su relevancia en Latinoamérica Dr. Jesús K. Yamamoto Furusho	13	17	Riesgo y prevención de neoplasias no colónicas en EII Dra. Cyrla Zaltman	168
2	Papel de la genética en la susceptibilidad y desenlaces clínicos de la EII Dr. Jesús K. Yamamoto Furusho	21	18	Adherencia al tratamiento en EII Dr. Guillermo Veitia	175
3	Nuevos aspectos de la inmunología en la patogenia de la EII Dra. Gabriela Fonseca Camarillo	32	19	Embarazo y Enfermedad Inflamatoria Intestinal Dr. Juan De Paula	186
4	El papel de la microbiota en la etiopatogenia y tratamiento de la EII Dr. Francisco J. Bosques	44	20	Abordaje de la diarrea crónica enfocada a pacientes con sospecha de EII Dr. Rodolfo Cano Jiménez	194
5	Utilidad de la videocápsula endoscópica (VCE) y enteroscópica asistida por dispositivos (EAD) en la EII Dra. María Teresa Galiano	51	21	Intervención nutricional en EII M.C. Nallely Bueno Hernández	204
6	Entero-resonancia en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal Dr. Joaquín Hinojosa del Val	62	22	Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Pediatría Dr. Rodrigo Vázquez Frías	211
7	Optimización del tratamiento convencional Dra. Alicia Sambuelli	71			
8	Futuras terapias en Enfermedad Inflamatoria Intestinal Dr. Jesús K. Yamamoto Furusho	99			
9	Pediatric Inflammatory Bowel Disease Dra. Marla Dubinsky	108			
10	Detección y vigilancia de displasia y cáncer colorectal (CCR) en EII Dr. Flavio Steinwurz	115			
11	New Techniques in the management of Inflammatory Bowel Diseases: in whom and when? Dr. Paulo Kotze	125			
12	Diagnóstico y tratamiento de pouchitis Dr. Fabián Juliao Baños	131			
13	IBD and pregnancy Dr. Hillary Steinhart	139			
14	Vacunación en Enfermedad Inflamatoria Intestinal Dr. Joaquín Hinojosa Del Val	146			
15	Manifestaciones extraintestinales de la EII Dr. Patricio Ibañez L.	152			
16	Calidad de vida en Enfermedad Inflamatoria Intestinal Dr. Manuel Martínez Vázquez	162			

La epidemiología cambiante de la EII y su relevancia en Latinoamérica

Dr. Jesús K. Yamamoto Furusho

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende tres entidades, la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la colitis indeterminada (CI). La etiología de esta enfermedad aún se desconoce y se ha postulado que es una enfermedad multifactorial ya que interactúan los factores genéticos, inmunológicos y ambientales en un individuo para que se desarrolle la EII. Esta enfermedad se considera un reto para el gastroenterólogo en relación al diagnóstico y tratamiento de la misma, ya que debido a que es una entidad crónica e incurable que afecta principalmente a adultos jóvenes entre los 20 a 40 años de edad en etapa productiva desde el punto de vista económico repercute de manera significativa en la calidad de vida de quienes la padecen.

INCIDENCIA

En la mayoría de los países la incidencia de CUCI es mayor que EC. La tasa de incidencia de EC y CUCI varía en todo el mundo entre 0.1 a 16 por cada 100.000 habitantes y de 0.5 a 24.5 por 100.000 habitantes respectivamente. El gran número de casos son en países que tienen mayor desarrollo industrial de raza caucásica.¹ Las tasas más altas están reportadas en América del Norte (CUCI 19.2 por 100,000 habitantes y EC 20.2 casos por 100,000 habitantes), Europa del Norte (11.8/100.000 habitantes y 8.7/100.000 habitantes en el sur, EC 6.3/100.000 habitantes en el norte y 3.2/100.000 habitantes en el sur), el Reino Unido y Australia, siguiendo el gradiente norte-sur, sin embargo, la incidencia va

en aumento en países del Sur y del Este.²⁻⁴ Al igual que en Europa es más común en Canadá y el norte de E.U. en comparación con la parte sur del continente, probablemente por la presencia de diferentes poblaciones amerindias. En Francia la incidencia de EC fue mayor en el norte y CUCI fue igual en norte y sur. Cada vez hay más evidencia del gradiente este-oeste con incidencia de 9 frente a 4/100.000 habitantes año, respectivamente, en CUCI y 6 frente a 3/100.000 habitantes/año en EC, mostrando cifras muy bajas de ambas EII en países asiáticos.⁵ En Francia de 1988 a 2008 hubo incidencia de EC de 8071 y CUCI 5113 y 591 casos de colitis indeterminada. En Japón la incidencia en 1991 fue en CUCI es de 18.12 por cada 100,000 habitantes y EC 5.85 por 100,000 habitantes. También han aumentado en países que se reportaba rara vez la enfermedad como Corea del Sur, China, India, Irán, Líbano, Tailandia, las Indias Occidentales Francesas, y el norte de África.^{6,7,8} La incidencia en Corea en el 2005 de EC fue de 11.24 por 100,000 habitantes y 30.8 para CUCI.⁹ En Hong Kong la incidencia de CUCI fue de 1.2 y EC de 1.0 por 100,000 habitantes.^{10,11,12} La incidencia de CUCI en migrantes Asiáticos aumento de 1965 a 1994 de 0.96 a 19.3 casos por millón de habitantes al año. En la EC fue de 0.14 a 7.5 casos por millón.¹³⁻¹⁵ En Nueva Zelanda hay más EC 16.5/100.000 por habitantes en comparación de 12 en CUCI.¹⁶

PREVALENCIA

Estudios recientes han mostrado aumento de EII en países en desarrollo y en poblaciones no caucásicas, probablemente por

los factores ambientales influyendo en los diferentes países.¹⁷ En Europa se reportó una prevalencia de CUCI de 505 /personas año y EC 322 /persona año. En el Norte de América se encontró CUCI 249 /personas año, EC 319 /personas año. También se han reportado lugares con menos cantidad de pacientes con EII que han tenido crecimiento industrializado y mejoría en el uso de la tecnología endoscópica mayor prevalencia como Asia oriental en 6.3/ personas año¹⁸⁻¹⁹. En Japón se ha reportado una tasa de prevalencia 18.12/100,000 habitantes por año de CUCI y 5.85/1000,000 habitantes por año en EC en 1991.^{20,21} En Corea del Sur, la tasa de prevalencia en EC es de 11.24 (95% CI 9.29-13.18) y CUCI 30.87 (95% CI 27.47-34.27) respectivamente.⁹ La prevalencia de CUCI en la India es de 44.3 con probable asociación en indios del norte a la mutación del gen SNP5. En el Caribe, Barbados informó 44.3 casos por 100,000 años/persona.²² En Jamaica pacientes de ascendencia Africana del 2000 al 2010 encontró que la enfermedad es poco frecuente y de 103 pacientes 64 pacientes tuvieron CUCI y 39 EC con actividad colónica con relación de 1.6:1.²³ En los países mediterráneos, tanto la incidencia como la prevalencia de CUCI son mucho más bajos 5.87 por 100.000 en zonas urbanas. La prevalencia en migrantes Asiáticos de CUCI vario de 17.2 a 172.5 casos por millón de habitantes al año. En EC la prevalencia fue 8.2 a 75.8 casos por millón.¹⁵

EPIDEMIOLOGÍA DE LA EII EN PAISES DE LATINO AMÉRICA

A nivel de Latino América existen pocos estudios publicados acerca de la incidencia y prevalencia de la EII.

En México, reportes recientes sugieren un aumento en la frecuencia de la CUCI en centros de referencia, como es el caso del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, en donde se observó que en la última década ha habido un incremento de casos nuevos diagnosticados por año, observando 76 pacientes, comparada con la década anterior en donde en promedio observaban 28 pacientes por año²⁴. En el noreste de México también

hemos observado una tendencia hacia el incremento de los casos de colitis ulcerativa donde documentamos en el año 2007 un diagnóstico un 50% más elevado de casos nuevos en comparación con el año 2004. Se realizó un estimado del número de casos nuevos atendidos por nuestra institución en relación al total de ingreso de todas las causas, observando que la frecuencia de la EII se incrementó de 2.3/1000 pacientes hospitalizados en el 2004 a 3.6/ 1000 en el 2007²⁵.

En un estudio realizado en centros hospitalarios en Argentina y Panamá durante un período de 7 años (1987-1993) se estimó una incidencia para CUCI de 1.2/100,000 para CUCI y no tuvieron ningún caso de EC en Panamá mientras que en Argentina (Partido General Pueyrredón) se documentó una incidencia para EII de 2.2/100,000 habitantes²⁶.

En otro estudio realizado en Puerto Rico en el año de 1996 en donde se analizaron 802,726 individuos asegurados, se reportó una prevalencia de 41.4/100,000 para EC, 62.2/100,000 casos para CUCI y 106.1/100,000 casos para EII durante ese año²⁷.

FACTORES AMBIENTALES

Tabaquismo

El primer factor ambiental asociado a la EC es el tabaquismo. Se sabe que los fumadores tienen el doble de riesgo para el desarrollo de EC comparado con personas que nunca han fumado²⁸⁻³⁰. El riesgo de desarrollar EC en fumadores crónicos persiste durante años después del abandono del hábito³¹. En contraste los fumadores crónicos y de recién inicio se ven protegidos por el tabaquismo en el desarrollo de CUCI³²⁻³⁵. Sin embargo, dejar de fumar incrementa significativamente el riesgo para el desarrollo de CUCI. Esta elevación es observada durante el primer año de suspensión del tabaco y se mantiene aproximadamente durante 10 años más. Pacientes con EC que dejan de fumar presentan mejoría del curso de la enfermedad a partir del primer año de suspensión³⁶. En contraste pacientes con CUCI que dejaron de fumar incre-

mentan el riesgo de presentar CUCI activo. En estudios realizados con nicotina de reemplazo en pacientes con CUCI, se ha observado de manera acumulativa que los resultados de estos presentan un efecto poco significativo en el curso de la enfermedad³⁷. Se cree que el efecto del tabaquismo pudiera estar relacionado con la modulación de la composición de la microbiota, modulación de la respuesta inmune y la generación de radicales libres por estrés oxidativo^{38,39}.

Apendicectomía

En la actualidad se sabe que existe una baja tasa de apendicectomía entre los pacientes con CUCI. Un estudio sueco encontró una relación inversa entre CUCI y apendicectomía cuando el apéndice se había extirpado por procesos inflamatorios. La relación no existía cuando la apendicectomía se hizo por dolor abdominal inespecífico. Dicha asociación sólo fue cierta para los pacientes operados de apendicectomía antes de los 20 años de edad⁴⁰. Sobre la base de esa observación, se ha propuesto que la apendicectomía tiene efectos inmunomoduladores y protege contra la CUCI. Una posible explicación radica en que el apéndice está compuesto, en gran parte, por tejido linfoides, y su exéresis puede alterar el equilibrio entre células T reguladoras y efectoras.

En un estudio realizado en el INCMNSZ se demostró el impacto de la apendicetomía en el curso clínico de pacientes mexicanos con CUCI. Los resultados indican que la apendicectomía está asociada a la realización de colectomía. Se observó que la apendicectomía previa al diagnóstico se asoció con el desarrollo de manifestaciones extraintestinales en pacientes mexicanos con CUCI⁴¹.

Infecciones

Se han propuesto diversas bacterias como desencadenantes de la EII, pero su papel no ha sido demostrado de forma convincente. *Mycobacterium paratuberculosis*, especies de *Pseudomonas* y *Listeria* han sido sugeridas como causas de la enfermedad de Crohn, mientras que especies de *Bacillus*, *E. coli* adherente y *Fusobacterium varium* han sido implicadas en el desarrollo de CUCI. Sin embargo no existen pruebas

convincientes para ninguno de los gérmenes que demuestren su papel en la etiopatogenia de la EII⁴².

MEDICAMENTOS: ANTIBIÓTICOS, AINES Y ANTICONCEPTIVOS

Antibióticos

El uso de antibióticos en la infancia y de manera recurrente a lo largo de la vida está asociado a un aumento en el riesgo para el desarrollo de EII. Se realizó un estudio de cohortes retrospectivo en niños > 2 años en el Reino Unido (RU) con exposición a antibióticos contra anaerobios comparando con niños que no han recibido antibiótico con el fin de demostrar la incidencia de EII. La incidencia de EII fue mayor en aquellos niños que recibieron antibióticos comparado con aquellos que no recibieron, lo cual representa un riesgo relativo del 84% para el desarrollo de la enfermedad⁴³. En otro estudio se demostró la disminución del riesgo de presentación de la EII con el aumento de la edad de los pacientes pediátricos a la exposición a antibióticos. Un estudio canadiense demostró la triplicación del riesgo a desarrollar EII con predominio de EC en pacientes que recibieron antibiótico en el primer año de vida⁴⁴. El uso de antibióticos parece estar relacionado con el desarrollo de la EII mediante la alteración de la microbiota intestinal (Disbiosis) como mecanismo fisiopatológico.

Anti Inflamatorios no esteroideos (AINES)

Los anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) influyen en el desarrollo de la EII mediante el daño directo a la mucosa intestinal a través de la disminución de la producción de prostaglandinas.⁴⁵ El uso de AINES se ha asociado al aumento en el riesgo en EC y CUCI. En un estudio prospectivo de cohortes realizado en mujeres norteamericanas con uso frecuente de AINES (excepto aspirina) durante al menos 15 días por mes se encontró aumento en el riesgo para el desarrollo de EC (Razón de Riesgo: 1.59, 95% IC 0.99 – 2.56) y CUCI (Razón de Riesgo 1.87, 95%IC 1.16 – 2.99). En otro estudio se demostró que la ingestión de AINES está asociada a una mayor incidencia en el número de recaídas⁴⁶.

Anticonceptivos

En un estudio prospectivo de cohortes que incluyó 232.452 mujeres, se demostró el efecto del uso de anticonceptivos orales en el riesgo de desarrollar EC. Los resultados indican que el riesgo se triplica en aquellas pacientes que utilizan anticonceptivos de manera activa (Razón de Riesgo 2.82), con una leve atenuación en pacientes que en el pasado utilizaron anticonceptivos (Razón de Riesgo 1.39) comparado con pacientes que nunca han empleado anticonceptivos⁴⁷. No se ha observado un efecto consistente en el desarrollo de CUCI en pacientes con uso de anticonceptivos orales. En un meta-análisis realizado por Cornish y cols identificaron una elevación del riesgo para el desarrollo de EC y CUCI con el uso de anticonceptivos orales de manera activa⁴⁸. En contraste un estudio demostró que el uso de tratamiento hormonal de reemplazo en pacientes postmenopáusicas aumenta el riesgo para CUCI más no en EC.⁴⁹ La divergencia entre estos resultados pudiera deberse al medio hormonal intrínseco de cada paciente.

DEPRESIÓN Y ESTRÉS

Depresión y ansiedad son factores comunes en los pacientes con EII. Estudios recientes sugieren que el estrés, depresión y ansiedad pre-enfermedad influyen directamente como riesgo para el desarrollo de EII.⁵⁰ Se sabe que la liberación de neuropeptidos por estímulo del sistema nervioso simpático modifica la activación del sistema inmune y la permeabilidad intestinal. Bernstein y colaboradores demostraron que el estrés es un factor independiente que puede ser utilizado como predictor de riesgo de activación de la enfermedad (RM, 2.40; 95% IC, 1.35–4.26)⁵¹. La presencia de depresión y ansiedad se asoció a un incremento en el tratamiento quirúrgico en pacientes con EC⁵². Goodhand y cols demostraron reducción en la tasa de recaídas y hospitalización asociado al uso de antidepresivos.⁵³

DIETA

La composición de la dieta alrededor del mundo varía significativamente dependiendo de la edad, sexo, geografía, nivel

socioeconómico, costumbres y gustos del individuo. Esta combinación de factores propone diversas formas de alimentación que modifican la composición de la microbiota intestinal. Consecuentemente la alimentación previa al desarrollo de enfermedad representa un factor de riesgo en la patogénesis de la EII. El estilo de vida occidental, caracterizado por el consumo de alimentos procesados altos en contenido graso y bajo en fibra aumenta la tasa de incidencia de EII. En un estudio se demostró que el consumo de fibra procedente de las frutas y vegetales (fibra soluble) es un factor protector para EC mientras que el consumo de fibra a partir de cereales, granos enteros y salvado (fibra insoluble) no reducen el riesgo en EC y CUCI así como el aumento en el consumo de proteínas de origen animal está asociado a EC⁵⁴.

MICROBIOTA EN EII

Una gran cantidad de estudios se han realizado que soportan con evidencia la hipótesis donde la microbiota juega un papel importante en la patogénesis de EII, particularmente estudios que incluyen modelos animales o modelos in vitro. Es de gran importancia establecer que se ha encontrado una relación directamente proporcional con relación a las zonas de mayor inflamación con la cantidad de bacterias intestinales. La evidencia se basa en ratones libres de bacterias que no desarrollan colitis grave⁵⁵. Más allá, la tasa de recurrencia postquirúrgica y pouchitis en pacientes con enfermedad de Crohn es mayor cuando los pacientes son sometidos a reconexión y la circulación fecal es reestablecida^{56,57}.

Los pacientes con EII presentan disminución en la cantidad de bacterias comensales dominantes, como Firmicutes (en particular Clostridium clusters IX y IV) y Bacteroidetes, con un número incrementado de Proteobacterias y Actinobacterias. Esta observación está asociada a una disminución de niveles de ácidos grasos de cadena corta en heces de pacientes con EII. Una disminución en los niveles de butirato ha sido asociado con EII debido a que es capaz de inhibir citocinas proinflamatorias que incrementan la producción de

mucinas, péptidos antimicrobianos y metabolismo de los colonocitos^{58,59}.

HIPÓTESIS DE LA HIGIENE

La Teoría de la Higiene postula que las múltiples exposiciones a parásitos y patógenos durante la infancia confieren un efecto protector ante el desarrollo de alergias y enfermedades autoinmunes en la edad adulta comparado con individuos que se desarrollaron en un medio ambiente libre de patógenos con tendencia a presentar en un futuro enfermedades mediadas por las células inmunes.^{60,61} Se propone que la inducción de trichuris suis ova (TSO) estimula el desarrollo de células T helper reguladoras que disminuyen la respuesta inflamatoria inducida por la respuesta Th1 y Th2.⁶² Originalmente la idea de realizar un estudio que utiliza helmintos como tratamiento, surgió en base a la teoría de la higiene.⁶³⁻⁶⁵

CONCLUSIÓN

La incidencia y prevalencia de la EII han aumentado de manera importante a nivel mundial incluyendo zonas que se consideraban de baja incidencia como Latino América. Los estudios disponibles en México sugieren incremento de la frecuencia de la EII, principalmente de la CUCI. Este aumento en la frecuencia puede deberse principalmente a los cambios en los factores ambientales en los individuos genéticamente susceptibles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gaddam S, Wani S, Ahmed H et al. The impact of pre-endoscopy proton pump inhibitor. Dignass A, Eliakim A, Magro F et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 1: Definitions and diagnosis GUIAS ECCO. *Journal of Crohn's and Colitis* (2012) 6, 965-990.
2. Yamamoto-Furusho JK. Enfermedad de Crohn: Diagnóstico y tratamiento Crohn's disease: diagnosis and treatment. *Rev Gastroenterol Mex.* 2013; 78: 68-70.
3. Ng SC..Epidemiology of inflammatory bowel disease: Focus on Asia. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology* 28 (2014) 363-372.
4. Molodecky NA. Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology* 2012; 142:46-54.
5. Sicilia B. Epidemiología, diagnóstico, complicaciones y cirugía en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2012; 35 (Supl 1): 51-56.
6. Thia KT, Loftus EV Jr, Sandborn WJ, et al. An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Am J Gastroenterol* 2008;103:3167-3182.
7. Edouard A, Pallaud M, Merle S, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in the French West Indies (1997-1999). *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:779-783.
8. Corinne Gower-Rousseau, Francis Vasseur, Mathurin Fumery. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: New insights from a French population-based registry (EPI-MAD). *Digestive and Liver Disease* 45 (2013) 89-94.
9. Yang SK, Yun S, Kim JH, Park JY, Kim HY, et al. Epidemiology of inflammatory bowel disease in the Songpa-Kangdong district, Seoul, Korea, 1986-2005: A KASID study. *Inflamm Bowel Dis.* 2007.
10. Sood A, Midha V. Epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *Indian J Gastroenterol* 2007, 285-289.
11. Goh KL, Xiao SD. Inflammatory bowel disease: A survey of the epidemiology in Asia. *J Dig Dis* 2009;10:1-6.
12. Ouyang Q, Tandon R, Goh KL, Pan G-Z, Fock KM, Fiocchi C, et al. Management consensus of inflammatory bowel disease for the Asia-Pacific region. *J. Gastroenterol hepatol* 2006;21:1772-82.
13. Yamamoto-Furusho JK, Clinical epidemiology of ulcerative colitis in Mexico: a single hospital-based study in a 20-year period (1987-2006) *J Clin Gastroenterol* 2009 Mar;43(3):221-4.
14. Torres EA, Cruz A, Monagas M, et al. Inflammatory Bowel Disease in Hispanics: The University of Puerto Rico IBD Registry. *Int J Inflam* 2012; 2012:574079.
15. Carr I, Mayberry JF. The effects of migration on ulcerative colitis: a three-year prospective study among Europeans and first-and second-generation South Asian in Leicesters (1991-1994) *Am J Gastroenterol* 1999; 94:2918-22.
16. Whelan G. Epidemiology of inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1990;74:1-12.
17. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology* 2012;142:46-54.
18. Kappelman MD, Rifas-Shiman SL, Kleinman K, et al. The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:1424-1429.
19. Morita N, Toki S, Hirohashi T, Minoda T, Ogawa K, Kono S. et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Japan: nationwide epidemiological survey during the year 1991. *J Gastroenterol* 1995:1-4
20. Yao T, Matsui T, Hiwatashu N. Crohn's disease in Japan: diagnostic criteria and epidemiology. *Dis Colon Rectum* 2000 S85-S93.
21. Edwards CN, Griffith SG, Hennis AJ, Hambleton IR. Inflammatory bowel disease, incidence, prevalence and disease characteristics in Barbados, West Indies. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1491-1424.
22. Kerry A. Penn, Dwight O. Whittle, Michael G. Lee, nflammatory bowel disease in Jamaica ORIGINAL ARTICLE *Annals of Gastroenterology* 2013 26, 239-242.
23. Kerry A. Penn, Dwight O. Whittle, Michael G. Lee, nflammatory bowel disease in Jamaica ORIGINAL ARTICLE *Annals of Gastroenterology* 2013 26, 239-242.
24. Yamamoto-Furusho JK. Clinical epidemiology of Ulcerative Colitis in Mexico a single hospital-based study in a 20 year period (1987-2006). *J Clin Gastroenterol* 2009; 43(3):221-4.
25. Sandoval ER, Bosques-Padilla FJ. Enfermedad inflamatoria intestinal: realidad en México. *Rev Gastroenterol Mex* 2008; 73(Supl.2): 38-42.
26. Linares de la Cal JA, Cantón C, Hermida C, Pérez-Miranda M, Maté-Jiménez J. Estimated incidence of inflammatory bowel disease in Argentina and Panama (1987-1993). *Rev Esp Enferm Dig.* 1999 Apr;91(4):277-86.
27. Torres EA, De Jesús R, Pérez CM, Iñesta M, Torres D, Morell C, Just E. Prevalence of inflammatory bowel disease in an insured population in Puerto Rico during 1996. *P R Health Sci J.* 2003 Sep; 22(3):253-8.
28. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol.*2012; 107: 1399-1406.
29. Lakatos PL, Szamosi T, Lakatos L. Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World J Gastroenterol.*2007;13: 6134-6139.
30. Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis.*2004; 10:848-859.
31. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol.*2012; 107:1399-1406.
32. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*2004; 18:481-496.
33. Cosnes J. What is the link between the use of tobacco and IBD? *Inflamm Bowel Dis.*2008; 14:S14-S15.
34. Higuchi LM, Khalili H, Chan AT, Richter JM, Bousvaros A, Fuchs CS. A prospective study of cigarette smoking and the risk of inflammatory bowel disease in women. *Am J Gastroenterol.*2012; 107:1399-1406.
35. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology.*2001; 120: 1093-1099.
36. Cosnes J. What is the link between the use of tobacco and IBD? *Inflamm Bowel Dis.*2008; 14: S14-S15.
37. Nikfar S, Ehteshami-Ashar S, Rahimi R, Abdollahi M. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and tolerability of nicotine preparations in active ulcerative colitis. *Clin Ther.*2010; 32:2304-2315.
38. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.*2004; 18:481-496.
39. Bergeron V, Grondin V, Rajca S, et al. Current smoking differentially affects blood mononuclear cells from patients with Crohn's disease and ulcerative colitis: relevance to its adverse role in the disease. *Inflamm Bowel Dis.*2012; 18:1101-1111.
40. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekbohm A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 808-814.
41. Yamamoto-Furusho JK. Papel de la apendicectomía en la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) en México. *Rev Gastroenterol Mex* 2011; 76: 316-321.
42. Ohkusa T, Nomura T, Sato N. The role of bacterial infection in the pathogenesis of IBD. *Intern Medicine* 2004; 43: 534-9.
43. Kronman, M. P., Zaoutis, T. E., Haynes, K., Feng, R., Coffin, S. E. Antibiotic exposure and IBD development among children: a population based cohort study. *Pediatrics.* 2012; 130:794-803.

44. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2010;105:2687–2692.
45. Cipolla G, Crema F, Sacco S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease: current perspectives. *Pharmacol Res.* 2002 ; 46:1–6.
46. Ananthakrishnan AN, Higuchi LM, Huang ES, et al. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drug use, and risk for Crohn disease and ulcerative colitis: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012; 156:350–359.
47. Takeuchi K, Smale S, Premchand P, et al. Prevalence and mechanism of nonsteroidal anti-inflammatory drug-induced clinical relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 ; 4:196–202.
48. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, et al. Oral contraceptives, reproductive factors and risk of inflammatory bowel disease. *Gut.* 2012 Jun 19. Epub ahead of print.
49. Cornish JA, Tan E, Simillis C, Clark SK, Teare J, Tekkis PP. The risk of oral contraceptives in the etiology of inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2008 ; 103: 2394-2400.
50. Khalili H, Higuchi LM, Ananthakrishnan AN, et al. Hormone therapy increases risk of ulcerative colitis but not Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2012 ; 143: 1199-1206.
51. Singh S, Graff LA, Bernstein CN. Do NSAIDs, antibiotics, infections, or stress trigger flares in IBD? *Am J Gastroenterol.* 2009; 104:1298-1313.
52. Bernstein CN, Singh S, Graff LA, Walker JR. A prospective population-based study of triggers of symptomatic flares in IBD. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105:1994-2002.
53. Ananthakrishnan AN, Gainer VS, Perez RG, et al. Psychiatric co-morbidity is associated with increased risk of surgery in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37:445-454.
54. Goodhand JR, Wahed M, Mawdsley JE. Mood disorders in inflammatory bowel disease: relation to diagnosis, disease activity, perceived stress, and other factors. *Inflamm Bowel Dis.* 2012 ;8:2301-2309.
55. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: the E3N prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105: 2195-2201.
56. Sellon RK, Tokonology S, Schultz M et al. Resident enteric bacteria are necessary for development of spontaneous colitis and immune system activation in interleukin 10 deficient mice. *Infection and Immunity* 2012; 66: 5224-5231.
57. De Silva HJ, Millard PR, Soper N, Kettlewell M, Mortensen N, Jewell DP. Effects of the faecal stream and stasis on the ileal pouch mucosa. *Gut* 2001; 32: 1166-9.
58. Haens GRD, Geboes K, Peeters M, Baert F, Penninckx F and Rutgeerts P. Early lesions of recurrent Crohn's disease caused by infusion of intestinal contents in excluded ileum. *Gastroenterology* 1998; 114: 262-7.
59. Sokol H, Pigneur B, Watterlot L, et al., Faecalibacterium prausnitzii is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 16731-6.
60. Manichanh C, Borrueal N, Casellas F and Guarner F. The gut microbiota in IBD. *Nature Reviews* 2012; 9: 559-608.
61. Strachan DP. Fever, hygiene and household size. *BMJ* 1989; 299: 1259–60.
62. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *New England Journal of Medicine* 2002; 347: 911– 20.
63. Flohr C, Tuyen LN, Lewis S, et.al. Poor sanitation and helminth infection protect against skin sensitization in Vietnamese children: a cross sectional study. *J Allergy Clin Immunology* 2006; 118: 1305–11.
64. Cooke A. Review series on helminths, immune modulation and the hygiene hypothesis: how might infection modulate the onset of type 1 diabetes? *Immunology* 2009; 126: 12–17.
65. Elliott DE, Summers RW, Weinstock JV. Helminths as governors of immune mediated inflammation. *International Journal of Parasitology* 2007; 37: 457–64.

Papel de la genética en la Susceptibilidad y Desenlaces Clínicos de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Dr. Jesús K. Yamamoto Furusho

Dr. Germán E. Sánchez Morales

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es una patología cuya etiología se desconoce, se ha postulado que tiene un componente multifactorial ya que incluye los aspectos genéticos, inmunológicos y ambientales. Se ha descrito que antígenos presentes en la luz intestinal inician una respuesta inmunitaria inadecuadamente exagerada en un individuo genéticamente susceptible. Esta enfermedad comprende tres entidades: la Enfermedad de Crohn (EC), la Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI) y la Colitis indeterminada o EII No Clasificable (EIINC), cada una con sus propias características histológicas, serológicas, endoscópicas y clínicas.

La EII afecta a varios millones de personas alrededor del mundo con diferencias geográficas y étnicas en su distribución, así como una marcada diferencia entre países desarrollados y países en vías de desarrollo, entre áreas urbanas y áreas rurales⁽¹⁾. La prevalencia estimada de la CUCI es de 4.9 – 500 casos por 100,000 habitantes en Europa; 4.9 – 168 casos por 100,000 habitantes en Asia y Medio Oriente, y de 37.5 – 249 casos por 100,000 habitantes en Norte América. Por otro lado, la prevalencia estimada de EC es de 0.6 – 322 casos por 100,000 habitantes en Europa, 0.88 – 67.9 casos por 100,000 habitantes en Asia y Medio Oriente, y 16.7 a 318 casos por 100,000 habitantes en Norte América^(1,2); en el caso de Centro y Sur América no se cuenta con una cifra estimada de la prevalencia de EII pero se ha observado, al igual que en el resto del mundo, un aumento en el número de diagnósticos en los últimos años.^(1,3)

AGREGACIÓN FAMILIAR DE LA EII

Los estudios epidemiológicos iniciales realizados a mediados de 1930 sugerían una agregación familiar en pacientes con EII, especialmente aquellos con EC, por lo que se propuso la idea de un componente genético en la enfermedad. En la actualidad se han identificado más de 5 millones de polimorfismos de nucleótido único (SNP) asociados con la EII; 500,000 de estos SNP con una frecuencia mayor al 5% en la población mundial, varios asociados específicamente a EC, otros ligados únicamente a CUCI y algunos compartidos por ambas entidades de la EII.⁽²⁾

Los primeros registros de gemelos que se analizaron durante 1980, con la finalidad de dar sustento a la teoría multifactorial de la EII, encontraron que la concordancia de la EC en gemelos era del 58% para monocigotos y del 4% para dicigotos, por lo que la diferencia de concordancia entre ambos tipos de gemelos expuestos a un ambiente intrauterino similar sugería fuertemente un componente genético de la enfermedad.⁽⁴⁾ Otros estudios han encontrado concordancia del 50% entre gemelos monocigotos con EC en base a la localización anatómica de la enfermedad, el comportamiento clínico y la edad de diagnóstico⁽⁵⁾; de igual manera, reportes epidemiológicos más recientes han mostrado asociación entre la EII y algunas alteraciones genéticas como el Síndrome de Turner, Síndrome de Hermansky Pudlak, enfermedades por almacenamiento de glucógeno y la fibrosis quística,^(6, 7, 8) reforzando de esta manera el papel de la genética hasta el grado que actualmente se considera que la presencia

de antecedentes familiares es el principal factor de riesgo para la EII, representando un riesgo de EC del 5% en caso de afectación de un familiar de primer grado y un riesgo de la CUCI del 1.6% en el caso del mismo escenario. ^(1,2)

GENES ASOCIADOS A LA EII

La implicación de la genética en al EII incluye todo un espectro de alteraciones a nivel del ADN, ARN y de la interacción genes – medio ambiente que provocan modificaciones en los mecanismo de defensa de la mucosa intestinal como la inmunidad celular, la inmunidad innata y las barreras epiteliales.

Uno de los avances más grandes de la genética dentro del campo de la EII se debe al “Estudio de asociación del genoma completo” en el cual Jostins y cols. Identificaron diversos loci asociados a la EII. Este estudio ha permitido que en la actualidad que se hayan encontrado 163 loci asociados a la EII (FIG.ura 1) y al mismo tiempo con otros desórdenes inmunológicos ⁽⁹⁾ y que se encuentran localizados en los cromosomas 1, 3, 4, 6, 7, 10, 12,14, 16, 19 y X. ⁽¹⁰⁾

Otro campo de interés es la epigenética, es decir, el estudio de los efectos de la interacción genes – medio ambiente en la expresión genética de una enfermedad; dentro de este campo es de gran interés la metilación de dinucleótidos citosina – guanina en áreas promotoras que puede favorecer una actividad represora transcripcional y silenciamiento genético. ⁽¹¹⁾

El gen NOD2/CARD15 se encuentra localizado en el cromosoma 16, es el gen más estudiado que ha demostrado una asociación fuerte con el desarrollo de la EC y podría explicar aproximadamente el 20% de la predisposición genética de esta enfermedad ⁽¹⁰⁾. Este gen codifica una proteína citosólica formada por dos dominios reclutadores de caspasas y un dominio rico en leucina cuyas funciones involucran procesos apoptóticos y la coordinación de la respuesta inmune a patógenos intracelulares a través interleucinas, defensinas y fagocitosis. ⁽¹²⁾

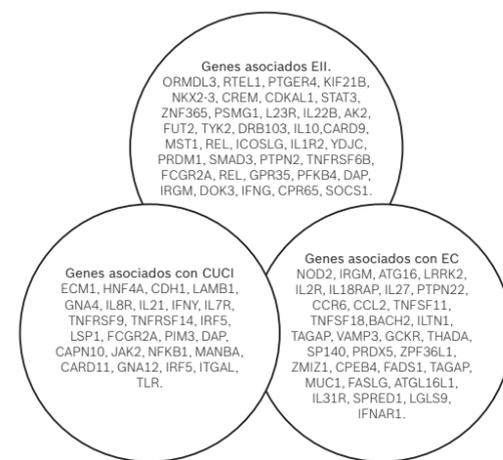


FIG. 1. Se han identificado 163 genes asociados al desarrollo de la EII.

La proteína ATG16L1 es una subunidad de NOD2 con múltiples funciones, una de ellas es regular de forma negativa la secreción de interleucinas a través de la vía de NF-kB y se ha observado que SNPs afectando esta proteína (ATG16L1 300A y ATG16L1 300T) son factores de riesgo para EC al desencadenar una respuesta inmune exagerada a componente inocuo de la microflora intestinal, especialmente se ha observado un aumento en los niveles de IL-8 (13,14). Otros mediadores para la activación de NF-kB es la proteína HNP-1, la cual es una defensina, y que se ve afectada en su expresión cuando el polimorfismo 3020insC de NOD2 está presente. ⁽¹⁵⁾ Además, ATG16L1 también participa en la respuesta de autofagia ante patógenos intracelulares y estudios han mostrado que polimorfismos como R702W, G908R y L1007fSinsC aumentan la actividad fagocítica ^(16,17) sin embargo, la capacidad lisosómica para su destrucción parece disminuida; ambos defectos permiten que se perpetúe el estímulo inmunológico que se traduce en una inflamación sostenida. La IRGM es otra proteína involucrada en el proceso de fagocitosis que se cree que a través del mecanismo antes mencionado incrementa la susceptibilidad para EC cuando se presentan SNPs específicos para ciertas étnicas (rs13361189 y rs10065172 es un factor de riesgo para la población europea pero no para población asiática) ⁽¹⁸⁾, incluso estudios han mostrado una asociación entre la IRGM con una

especial susceptibilidad para tuberculosis y el riesgo de presentar manifestaciones extra-intestinales en CUCI ⁽¹⁹⁾.

El gen DLG5 se encuentra en el cromosoma 10 y pertenece a la familia de las guanilato cinasas que tienen como funciones importantes la traducción de señales intracelulares y mantener la integridad de las membranas epiteliales por lo que mutaciones como la G113A aumentan la susceptibilidad tanto para EC como para CUCI ⁽²⁰⁾. En el caso del gen OCTN, que codifica la expresión de un transportador de cationes y carnitina, polimorfismos en este gen se han asociado con riesgo del desarrollo de la CUCI. ⁽²¹⁾

Los receptores de la interleucina 23 (IL23R) se encuentran en la membrana plasmática de las células T y B que al ser estimulados inician una respuesta Th17 con incremento en la producción de IFN-γ, TNF-α e IL17, cuyos niveles se ven incrementados en la EII ⁽²²⁾, por lo tanto, la vía inflamatoria Th17/IL23 tiene un papel importante en la genética de la EII y su estudio ha mostrado que el polimorfismo del IL23R como rs11209026 y rs7517847 disminuyen el riesgo de CUCI en población caucásica ^(22,24) y rs1088967 disminuye en población asiática mientras que el polimorfismo rs11209032 se ha asociado con incremento del riesgo. ⁽²⁴⁾ En el caso específico de la población mexicana, el polimorfismo de IL15 rs2254514 se asoció con el riesgo a desarrollar CUCI a una edad temprana menor a 40 años. ⁽²⁵⁾ Otros tipos de proteínas que se han asociado a la EII son aquellas que se encargan de regular la transcripción y la expresión genética, una de las mejores estudiadas es el NKX2-3 que participa en la regulación de respuestas inflamatorias, el crecimiento, proliferación celular, y la angiogénesis tisular ^(26,27). En estudios con ratones mutaciones en NKX2-3 se observaron alteración en el desarrollo embrionario de la mucosa intestinal y anomalías en la migración de células T y B en las placas de Peyer ⁽²⁶⁾ mientras que en estudio epidemiológicos se asoció el polimorfismo NKX2-3 rs10883365 con un riesgo aumentado de EC y CUCI. Una de las proteínas bajo la regulación de NKX2-3 es PTPN2, la cual

es una fosfatasa de tirosina encargada de mantener la integridad de la barrera intestinal y cuando se presentan polimorfismos como el rs254251 o rs2542152 aumentan el riesgo de EC. ⁽²⁸⁾

Otros genes que afectan la función de barrera como LAMB2, CDH1 y HNF4a se han visto mayormente afectados en pacientes con CUCI ^(1,29). El HNF4a es un receptor nuclear que inicialmente se describió en el hígado, sin embargo, estudios recientes han mostrado su presencia en mucosa intestinal donde tiene funciones reguladoras de la proliferación celular y del mantenimiento de la integridad de la barrera epitelial, estudios realizados en pacientes con EII se observó disminución de los niveles de HNF4a ^(30,31).

Se conoce que la expresión de receptores Toll-Like (TLR), específicamente TLR2, TLR3, TLR4, TLR5, TLR8 y TLR9 se ve afectada en procesos como la EII ^(32,33) e incluso el incremento de la expresión de receptores como TLR2, TLR4, TLR8 y TLR8 se observa en pacientes con CUCI activa en comparación con los pacientes con CUCI inactiva. ⁽³⁴⁾

Las modificaciones del medio ambiente sobre la expresión génica sin cambios en la secuencia de ADN en un individuo participan en la patología de la EII y algunas de estas modificaciones son principalmente a través de la metilación de nucleótidos y modificación de histonas ⁽³⁵⁾. Estudios en piezas quirúrgicas de pacientes con CUCI han encontrado mayor metilación en los controles de loci como CDH1, GDNF, HPP1 y MYOD1. Todos ellos están asociados con aumento en el riesgo para cáncer de colon en población general e inclusive se ha mostrado un aumento aún mayor de la metilación de CDH1 y GDNF cuando se comparan muestras de mucosa inflamada con muestras de mucosa no inflamada ^(35, 36,37). El gen CDH1 codifica la proteína E cadherina y se asoció con la presencia de tejido displásico en las mucosa colónica ^(29,36). Se han observado otros sitios ricos en citosina-guanina en linfocitos B con diferencia en la metilación entre pacientes EII y controles, muchos de estos sitios presentes

en genes reguladores de la respuesta inflamatoria como la vía IL22/IL23⁽³⁸⁾.

De igual manera se ha visto que la acetilación de histonas, encargadas de la regulación de la expresión génica, participa en procesos epigenéticos. La metilación de H4 está incrementada en muestras de mucosa colónica inflamada y placas de Peyer de ratones con EC⁽³⁹⁾. Además, el butirato, un metabolito formado durante la fermentación de la fibra dietética por la microflora intestinal, se ha asociado con incremento de la expresión de NOD2 a través de la metilación de su región promotora y se cree podría participar en la patología de la EII⁽⁴⁰⁾.

Las células epiteliales intestinales están constantemente interactuando con la microflora y estudios han mostrado que la desmetilación de histonas reguladoras de receptores TLR4 encargados de la identificación de lipopolisacáridos patógenos disminuye la respuesta antimicrobiana, sugiriendo este mecanismo como herramienta para el mantenimiento de la homeostasia en individuos sano y como desencadenantes para la inflamación en pacientes con EII⁽⁴¹⁾.

Los microARN son hebras sencillas cortas no codificantes de ARN que modulan la expresión de mRNA y cuyos polimorfismos (miR-20b, miR99a, miR203, miR26b) han mostrado una fuerte asociación con la CUCI^(38,42,43) al grado de ser propuestos como biomarcadores para la enfermedad mientras que otros polimorfismos se han asociado a EC como el miR-196 que disminuye la expresión de IRGM y secundariamente la capacidad fagocítica⁽⁴⁴⁾.

Alteraciones en los mecanismos de reparación del ADN como RAD51, XRCC3 y MSH2 se han encontrado en pacientes con CUCI por lo que se cree que su presencia ayuda a la acumulación de daños en el material genético⁽⁴⁵⁾.

MARCADORES GENÉTICOS ASOCIADOS A DESENLACES CLÍNICOS

La EII es una enfermedad poligénica y multifactorial por lo que los fenotipos entre cada paciente son diferentes. En los últi-

mos años, diversos estudios genéticos se han enfocado a estudiar la presencia de subtipos dentro del espectro de la EII basados en la localización y comportamiento clínico de la enfermedad como se aprecia en las Tablas 2 y 3. Lo anterior, con la finalidad de tener la capacidad de identificar pacientes con alto riesgo cuya historia natural de la enfermedad justificaría el uso de tratamientos agresivos para evitar complicaciones.

La edad de diagnóstico temprano es un factor de riesgo asociado con complicaciones y disminución en la calidad de vida. En este sentido, se ha encontrado que el polimorfismo del NOD2 rs2076756 está asociado con una edad al diagnóstico menor de 25 años en pacientes con EC mientras que el polimorfismo LAMB1 rs88677 se asoció con un diagnóstico a una edad menor de 16 años en pacientes con CUCI⁽⁴⁶⁾.

En relación a la necesidad de tratamiento quirúrgico se ha encontrado que hasta el 80% de los pacientes podrían requerir a lo largo de la vida de algún tipo de cirugía debido a complicaciones propias de la EII, y el caso de la EC hasta el 82% de los pacientes tiene recurrencia de la enfermedad después de una resección intestinal sobre todo en el sitio de la anastomosis requiriendo una re-operación con una media de 7 años⁽⁴⁷⁾. Algunos polimorfismos genéticos se han asociado con incremento en la necesidad de cirugía y entre ellas se encuentra el polimorfismo IRGM rs4958847 en pacientes con EC, el cual es un indicador de recurrencia temprana en un período promedio de 6 años posterior al diagnóstico en comparación con aquellos pacientes sin este polimorfismo cuya primera cirugía suele ser en una media de 11 años⁽⁴⁸⁾. Otros genes asociados como el TNFSF15 se asoció de igual forma con la necesidad de cirugía⁽⁴⁹⁾. La IL12B se considera un factor de riesgo independiente para la procto-colectomía⁽⁵⁰⁾ y el polimorfismo NOD2 3020insC se asoció con la necesidad de múltiples cirugías y con un menor intervalo diagnóstico-cirugía⁽⁵¹⁾, especialmente en la población caucásica. En el caso de la CUCI, el marcador HLA (antígeno leucocitario humano) tipo II

Enfermedad de Crohn.	
Comportamiento clínico.	Genes asociados.
Edad de diagnóstico	NOD2.
Necesidad de cirugía.	IRGM1, TNFSF15, IL12B, SLCO3A1.
Localización ileal.	NOD2, SBNO2.
Localización colónica.	NOD2, ZPBP, JAK2.
Localización ileocolónica.	IL23R, PTGER4.
Comportamiento estenosante.	NOD2, JAK2, ATG16L1, MAG1.
Comportamiento fistulizante.	PRDM1, NOD2, IL23R,
Enfermedad perianal.	PUS10,
Manifestaciones extraintestinales.	PTPN22, ICOSLG, SLC22A23, PUS10
Curso Indolente.	FOX03A, 2q24.1

FIG. 2. Genes asociados a desenlaces clínicos en la Enfermedad de Crohn

como el DRB1*0103 se asoció con mayor incidencia de procto-colectomía por refractariedad al tratamiento⁽⁵²⁾

En los pacientes con procto-colectomía e íleo-ano anastomosis con reservorio se ha visto que la mayoría de los individuos con CUCI responden bien a este tratamiento, sin embargo, el 90% de los pacientes con EC presentan complicaciones como abscesos, fistulas, estenosis anal o pouchitis, especialmente en aquellos pacientes con el polimorfismo en NOD2 y TNFSF15⁽⁵³⁾. El fenotipo de la enfermedad varía de un individuo a otro, sin embargo, sabemos que alrededor del 10% de los pacientes

con CUCI desarrollan estenosis en algún momento de su evolución. Por otro lado, el 25% de los pacientes con EC presentan estenosis de intestino delgado y el 10% estenosis de intestino grueso lo suficientemente significativa para ameritar hospitalización. Estudios han mostrado que pacientes con polimorfismos en diversos genes como NOD2, JAK2, ATG16L1 y MAG1 muestran mayor frecuencia de estenosis^(49,54) comparado con los pacientes que no presentan estenosis.

Las variantes FOX03A y 2q24.1 se asocian con una evolución más indolente y sin la necesidad de tratamiento quirúrgico^(53,56).

Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática	
Comportamiento clínico	Genes asociados
Edad de diagnóstico	LAMB1
Necesidad de cirugía	HLAII DRB1*0103
Manifestaciones extraintestinales	IL8RA, PPRDM1, PTGER4, ITGAL, SOCS5

FIG. 3. Genes asociados con desenlaces clínicos en CUCI.

MARCADORES GENÉTICOS EN MUCOSA COLÓNICA ASOCIADOS A DESENLACES CLÍNICOS

TLRs: La expresión del RNA mensajero del TLR5, TLR8 y TLR9 en biopsias colónicas de pacientes con CUCI, en comparación con los tejidos no inflamados de pacientes con CUCI o de sujetos sanos y su expresión correlacionó positivamente con la gravedad de la inflamación a nivel intestinal (63).

Quimiocina CXCL8: En un estudio se reportó que la expresión del gen de CXCL8 fue mayor en mucosa colónica de pacientes con CUCI activo en comparación con controles sin inflamación y con CUCI en remisión. Además se encontró asociación significativa entre la expresión del gen de CXCL8 con la presencia de manifestaciones extra-intestinales y con los años de evolución de la enfermedad. La expresión de CXCL8 correlacionó de manera significativa con la actividad histológica de la CUCI, por lo que esta quimiocina podría

ser empleada como un marcador de inflamación y pronóstico de la duración y la presencia de manifestaciones extra intestinales en la CUCI.⁽⁶⁴⁾

IL 6: En la EII se han reportado niveles incrementados de RNA mensajero de IL-6 en recto y sigmoides en pacientes con CUCI activo con respecto a los pacientes en remisión y controles sin inflamación. Además se observó que la expresión del gen de IL-6 es un buen marcador molecular de inflamación; ya que se encontró asociación significativa de la expresión de IL-6 con el grado actividad histológica.⁽⁶⁵⁾

IL18: En un estudio en 36 pacientes mexicanos con CUCI se observó que existe aumento importante de los niveles de expresión génica de IL-18 en tejido colónico de pacientes con actividad en comparación con los no inflamados y se asoció con incremento en el empleo de esteroides. Estos datos sugieren que la expresión génica de IL-18 en mucosa colónica podría ser utilizada como un marcador potencial para predecir el uso de esteroides en los pacientes con CUCI.⁽⁶⁶⁾

MDR1: El gen MDR1 codifica la glicoproteína P (P-gp) perteneciente a la familia de las ABC, una familia de transportadores que se encargan de ingresar sustancias al interior de la célula. Los pacientes con CUCI que presentan mayores niveles de expresión del gen MDR1 presentaban una adecuada respuesta al tratamiento farmacológico convencional y menos recaídas dentro del curso clínico, en comparación con aquellos con bajos niveles de expresión que presentan dependencia a esteroides o resistencia a inmunomoduladores, con actividad persistente de la enfermedad.⁽⁶⁷⁾

PPARs: La familia de genes (PPAR- α , PPAR- β y PPAR- γ) implicados en el metabolismo lipídico y en la regulación del proceso inflamatorio. En un estudio realizado en 46 pacientes con CUCI se encontró que la expresión del gen PPAR- α se encontró significativamente disminuida en pacientes con CUCI activo en comparación con los pacientes con CUCI en remisión ($p=0.001$) y el grupo control ($P=0.0001$). Se observó un aumento en la expresión de este gen

en pacientes con CUCI que sólo recibieron 5-ASA como tratamiento en comparación con aquellos que recibieron terapias combinadas ($p=0.03$, $RM= 0.08$). La expresión del PPAR- γ se encontró disminuida en el grupo de CUCI activo comparado con el grupo de CUCI remisión ($p=0.01$) y el grupo de controles ($p=0.000$). La expresión aumentada de este gen se asoció como factor protector a un curso clínico favorable ($P= 0.0006$, $RM= 0.05$). No se encontró expresión génica del PPAR- β en mucosa colónica de pacientes con CUCI ni controles⁽⁶⁸⁾.

CONCLUSIÓN

En conclusión, la susceptibilidad genética juega un papel importante en el desarrollo de la EII ya que se han encontrado aproximadamente 163 genes asociados con la EC y CUCI. Los marcadores genéticos se han asociado con diversos desenlaces clínicos tanto a nivel pronóstico y terapéutico. Cabe destacar, la importancia de los diversos marcadores genéticos radica en poder identificar subtipos moleculares asociados a los diversos fenotipos de la EII lo cual nos pudiera predecir el comportamiento clínico y la respuesta a los diversos tratamientos convencional y biológico con el fin de evitar las complicaciones de la enfermedad y optimizar la terapia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tontini GE, Vecchi M, Pastorelli L, Neurath MF, Neumann H. Differential diagnosis in inflammatory bowel disease colitis: State of the art and future perspectives. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(1):21-46.
2. Ek WE, D'Amato M, Halfvarson J. The history of genetics in inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(4):294-303.
3. Yamamoto-Furusho JK, Rodríguez-Bores L, González-Contreras QH, Martínez-Benítez B. Prevalence and clinical features of indeterminate colitis in Mexico: a 17-year study. *Rev Gastroenterol Mex.* 2010;75(1):30-5.
4. Tysk C, Lindberg E, Järnerot G, Flodérus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut.* 1988 Jul;29(7):990-6
5. Halfvarson J, Standaert-Vitse A, Järnerot G, Sendid B, Jouault T, Bodin L, Duhamel A, Colombel JF, Tysk C, Poulain D. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in twins with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2005 Sep; 54(9):1237-43. Epub 2005 Apr 29.
6. Schinella RA, Greco MA, Cobert BL, Denmark LW, Cox RP. Hermansky-Pudlak syndrome with granulomatous colitis. *Ann Intern Med.* 1980 Jan;92(1):20-3.
7. Couper R, Kapelushnik J, Griffiths AM. Neutrophil dysfunction in glycogen storage disease Ib: association with Crohn's-like colitis. *Gastroenterology.* 1991 Feb; 100(2):549-54.
8. Lloyd-Still JD. Crohn's disease and cystic fibrosis. *Dig Dis Sci.* 1994 Apr;39(4):880-5.
9. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, Lee JC, Schumm LP, Sharma Y, Anderson CA, Essers J, Mitrovic M, Ning K, Cleynen I, Theatre E, Spain SL, Raychaudhuri S, Goyette P, Wei Z, Abraham C, Achkar JP, Ahmad T, Amininejad L, Ananthakrishnan AN, Andersen V, Andrews JM, Baidoo L, Balschun T, Bampton PA, Bitton A, Boucher G, Brand S, Büning C, Cohain A, Cichon S, D'Amato M, De Jong D, Devaney KL, Dubinsky M, Edwards C, Ellinghaus D, Ferguson LR, Franchimont D, Fransen K, Gearry R, Georges M, Gieger C, Glas J, Haritunians T, Hart A, Hawkey C, Hedl M, Hu X, Karlsten TH, Kupcinskis L, Kugathasan S, Latiano A, Laukens D, Lawrence IC, Lees CW, Louis E, Mahy G, Mansfield J, Morgan AR, Mowat C, Newman W, Palmieri O, Ponsioen CY, Potocnik U, Prescott NJ, Regueiro M, Rotter JI, Russell RK, Sanderson JD, Sans M, Satsangi J, Schreiber S, Simms LA, Sventoraityte J, Targan SR, Taylor KD, Tremelling M, Verspaget HW, De Vos M, Wijmenga C, Wilson DC, Winkelmann J, Xavier RJ, Zeissig S, Zhang B, Zhang CK, Zhao H; International IBD Genetics Consortium (IIBDGC), Silverberg MS, Annese V, Hakonarson H, Brant SR, Radford-Smith G, Mathew CG, Rioux JD, Schadt EE, Daly MJ, Franke A, Parkes M, Vermeire S, Barrett JC, Cho JH. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2012 Nov 1;491(7422):119-24.
10. Vermeire S. Review article: genetic susceptibility and application of genetic testing in clinical management of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 Oct; 24 Suppl 3:2-10.
11. Ventham NT, Kennedy NA, Nimmo ER, Satsangi J. Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology.* 2013 Aug;145(2):293-308.
12. Boyle JP, Parkhouse R, Monie TP. Insights into the molecular basis of the NOD2 signalling pathway. *Open Biol.* 2014 Dec;4(12). pii: 140178.
13. Wolfkamp SC, Verseyden C, Vogels EW, Meisner S, Boonstra K, Peters CP, Stokkers PC, te Velde AA. ATG16L1 and NOD2 polymorphisms enhance phagocytosis in monocytes of Crohn's disease patients. *World J Gastroenterol.* 2014 Mar 14;20(10):2664-72.
14. Serbati N, Senhaji N, Diakite B, Badre W, Nadifi S. IL23R and ATG16L1 variants in Moroccan patients with inflammatory bowel disease. *BMC Res Notes.* 2014 Aug 26;7:570. doi: 10.1186/1756-0500-7-570.

15. Yamamoto-Furusho JK, Barnich N, Hisamatsu T, Podolsky DK. MDP-NOD2 stimulation induces HNP-1 secretion, which contributes to NOD2 antibacterial function. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 May;16(5):736-42.
16. Long WY, Chen L, Zhang CL, Nong RM, Lin MJ, Zhan LL, Lv XP. Association between NOD2/CARD15 gene polymorphisms and Crohn's disease in Chinese Zhuang patients. *World J Gastroenterol*. 2014 Apr 28;20(16):4737-44.
17. Wolfkamp SC, Verseyden C, Vogels EW, Meisner S, Boonstra K, Peters CP, Stokkers PC, te Velde AA. ATG16L1 and NOD2 polymorphisms enhance phagocytosis in monocytes of Crohn's disease patients. *World J Gastroenterol*. 2014 Mar 14;20(10):2664-72.
18. Lu XC, Tao Y, Wu C, Zhao PL, Li K, Zheng JY, Li LX. Association between variants of the autophagy related gene-IRGM and susceptibility to Crohn's disease and ulcerative colitis: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013 Nov 13;8(11):e80602.
19. King KY, Lew JD, Ha NP, Lin JS, Ma X, Graviss EA, Goodell MA. Polymorphic allele of human IRGM1 is associated with susceptibility to tuberculosis in African Americans. *PLoS One*. 2011 Jan 21;6(1):e16317.
20. Lin Z, Hegarty JP, Berb A, Wang Z, Kelly AA, Wang Y, Poritz LS, Wu R, Koltun WA. DLG5 P1371Q is associated with inflammatory bowel disease and complementary to R30Q in disease susceptibility. *Swiss Med Wkly*. 2011 Nov 8;141
21. Lahjouji K, Mitchell GA, Qureshi IA. Carnitine transport by organic cation transporters and systemic carnitine deficiency. *Mol Genet Metab*. 2001 Aug;73(4):287-97.
22. McGovern D, Powrie F. The IL23 axis plays a key role in the pathogenesis of IBD. *Gut*. 2007 Oct;56(10):1333-6.
23. Duerr RH, Taylor KD, Brant SR, Rioux JD, Silverberg MS, Daly MJ, Steinhart AH, Abraham C, Regueiro M, Griffiths A, Dassopoulos T, Bitton A, Yang H, Targan S, Datta LW, Kistner EO, Schumm LP, Lee AT, Gregersen PK, Barnada MM, Rotter JI, Nicolae DL, Cho JH. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*. 2006 Dec 1;314(5804):1461-3.
24. Liu M, Zhu W, Wang J, Zhang J, Guo X, Wang J, Song J, Dong W. Interleukin-23 receptor genetic polymorphisms and ulcerative colitis susceptibility: A meta-analysis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2014 Nov 11. pii: S2210-7401(14)00278-2.
25. Yamamoto-Furusho JK, De-León-Rendón JL, Alvarez-León E, Valdivia-Eziquio M, Obil-Chavarría C, Vargas-Alarcón G. Association of the interleukin 15 (IL-15) gene polymorphisms with the risk of developing ulcerative colitis in Mexican individuals. *Mol Biol Rep*. 2014;41(4):2171-6.
26. Meggyesi N, Kiss LS, Koszarska M, Bortlik M, Duricova D, Lakatos L, Molnar T, Leniček M, Vitek L, Altorjay I, Papp M, Tulassay Z, Miheller P, Papp J, Tordai A, Andrikovics H, Lukas M, Lakatos PL. NKX2-3 and IRGM variants are associated with disease susceptibility to IBD in Eastern European patients. *World J Gastroenterol*. 2010 Nov 7;16(41):5233-40.
27. Yu W, Hegarty JP, Berg A, Chen X, West G, Kelly AA, Wang Y, Poritz LS, Koltun WA, Lin Z. NKX2-3 transcriptional regulation of endothelin-1 and VEGF signaling in human intestinal microvascular endothelial cells. *PLoS One*. 2011;6(5):e20454.
28. Yu W, Hegarty JP, Berg A, Kelly AA, Wang Y, Poritz LS, Franke A, Schreiber S, Koltun WA, Lin Z. PTPN2 is associated with Crohn's disease and its expression is regulated by NKX2-3. *Dis Markers*. 2012;32(2):83-91.
29. Tahara T, Shibata T, Okubo M, Ishizuka T, Nakamura M, Nagasaka M, Nakagawa Y, Ohmiya N, Arisawa T, Hirata I. DNA methylation status of epithelial-mesenchymal transition (EMT)-related genes is associated with severe clinical phenotypes in ulcerative colitis (UC). *PLoS One*. 2014 Oct 10;9(10):e107947.
30. Babeu JP, Boudreau F. Hepatocyte nuclear factor 4-alpha involvement in liver and intestinal inflammatory networks. *World J Gastroenterol*. 2014 Jan 7;20(1):22-30.
31. Cattin AL, Le Beyec J, Barreau F, Saint-Just S, Houllier A, Gonzalez FJ, Robine S, Pinçon-Raymond M, Cardot P, Lacasa M, Ribeiro A. Hepatocyte nuclear factor 4alpha, a key factor for homeostasis, cell architecture, and barrier function of the adult intestinal epithelium. *Mol Cell Biol*. 2009 Dec;29(23):6294-308.
32. Sánchez-Muñoz F, Fonseca-Camarillo G, Villeda-Ramírez MA, Miranda-Pérez E, Mendivil EJ, Barreto-Zúñiga R, Uribe M, Bojalil R, Domínguez-López A, Yamamoto-Furusho JK. Transcript levels of Toll-Like Receptors 5, 8 and 9 correlate with inflammatory activity in Ulcerative Colitis. *BMC Gastroenterol*. 2011 Dec 20; 11:138.
33. Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun*. 2000 Dec; 68(12):7010-7.
34. Hausmann M, Kiessling S, Mestermann S, Webb G, Spöttl T, Andus T, Schölmerich J, Herfarth H, Ray K, Falk W, Rogler G. Toll-like receptors 2 and 4 are up-regulated during intestinal inflammation. *Gastroenterology*. 2002 Jun; 122(7):1987-2000.
35. Saito S, Kato J, Hiraoka S, Horii J, Suzuki H, Higashi R, Kaji E, Kondo Y, Yamamoto K. DNA methylation of colon mucosa in ulcerative colitis patients: correlation with inflammatory status. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Sep;17(9):1955-65.
36. Azarschab P, Porschen R, Gregor M, Blin N, Holzmann K. Epigenetic control of the E-cadherin gene (CDH1) by CpG methylation in colectomy samples of patients with ulcerative colitis. *Genes Chromosomes Cancer*. 2002 Oct;35(2):121-6.
37. Thompson AI, Lees CW. Genetics of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Mar;17(3):831-48.
38. Ventham NT, Kennedy NA, Nimmo ER, Satsangi J. Beyond gene discovery in inflammatory bowel disease: the emerging role of epigenetics. *Gastroenterology*. 2013 Aug; 145(2):293-308.
39. Tsaprouni LG, Ito K, Powell JJ, Adcock IM, Pouchard N. Differential patterns of histone acetylation in inflammatory bowel diseases. *J Inflamm (Lond)*. 2011 Jan 27; 8(1):1.
40. Leung CH, Lam W, Ma DL, Gullen EA, Cheng YC. Butyrate mediates nucleotide-binding and oligomerisation domain (NOD) 2-dependent mucosal immune responses against peptidoglycan. *Eur J Immunol*. 2009 Dec;39(12):3529-37.
41. Takahashi K, Sugi Y, Hosono A, Kaminogawa S. Epigenetic regulation of TLR4 gene expression in intestinal epithelial cells for the maintenance of intestinal homeostasis. *J Immunol*. 2009 Nov 15;183(10):6522-9.
42. Coskun M, Bjerrum JT, Seidelin JB, Troelsen JT, Olsen J, Nielsen OH. miR-20b, miR-98, miR-125b-1*, and let-7e* as new potential diagnostic biomarkers in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2013 Jul 21;19(27):4289-99.
43. Wu F, Zikusoka M, Trindade A, Dassopoulos T, Harris ML, Bayless TM, Brant SR, Chakravarti S, Kwon JH. MicroRNAs are differentially expressed in ulcerative colitis and alter expression of macrophage inflammatory peptide-2 alpha. *Gastroenterology*. 2008 Nov;135(5):1624-1635.e24.
44. Brest P, Lapaquette P, Souidi M, Lebrigand K, Cesaro A, Vouret-Craviari V, Mari B, Barbry P, Mosnier JF, Hébuterne X, Harel-Bellan A, Mograbi B, Darfeuille-Michaud A, Hofman P. A synonymous variant in IRGM alters a binding site for miR-196 and causes deregulation of IRGM-dependent xenophagy in Crohn's disease. *Nat Genet*. 2011 Mar;43(3):242-5.
45. Bardia A, Tiwari SK, Vishwakarma SK, Habeeb MA, Nallari P, Sultana SA, Pasha SA, Reddy YP, Khan AA. Haplotype analyses of DNA repair gene polymorphisms and their role in ulcerative colitis. *PLoS One*. 2014 Sep 23;9(9):e108562.
46. Connelly TM, Berg AS, Harris L 3rd, Brinton D, Deiling S, Koltun WA. Genetic Determinants Associated With Early Age of Diagnosis of IBD. *Dis Colon Rectum*. 2015 Mar; 58(3):321-7.
47. Connelly TM, Messaris E. Predictors of recurrence of Crohn's disease after ileo-colectomy: a review. *World J Gastroenterol*. 2014 Oct 21;20(39):14393-406. doi: 10.3748/wjg.v20.i39.14393. PubMed PMID: 25339826; PubMed Central PMCID: PMC4202368.

48. Sehgal R, Berg A, Polinski JI, Hegarty JP, Lin Z, McKenna KJ, Stewart DB, Poritz LS, Koltun WA. Mutations in IRGM are associated with more frequent need for surgery in patients with ileocolonic Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2012 Feb; 55(2):115-21.
49. Cleynen I, González JR, FIG. ueroa C, Franke A, McGovern D, Bortlik M, Crusius BJ, Vecchi M, Artieda M, Szczypiorska M, Bethge J, Arteta D, Ayala E, Danese S, van Hogezand RA, Panés J, Peña SA, Lukas M, Jewell DP, Schreiber S, Vermeire S, Sans M. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut*. 2013 Nov; 62(11):1556-65.
50. Dubinsky MC, Kugathasan S, Kwon S, Haritunians T, Wrobel I, Wahbeh G, Quiros A, Bahar R, Silber G, Fariori S, Stephens M, Teleten N, Panikkath D, Ippoliti A, Vasiliauskas E, Fleshner P, Williams C, Landers C, Rotter JI, Targan SR, Taylor KD, McGovern DP. Multidimensional prognostic risk assessment identifies association between IL12B variation and surgery in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jul;19(8):1662-70.
51. Bhullar M, Macrae F, Brown G, Smith M, Sharpe K. Prediction of Crohn's disease aggression through NOD2/CARD15 gene sequencing in an Australian cohort. *World J Gastroenterol*. 2014 May 7;20(17):5008-16.
52. Roussomoustakaki M, Satsangi J, Welsh K, Louis E, Fanning G, Targan S, Landers C, Jewell DP. Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1997 Jun;112(6):1845-53.
53. Liu JZ, Anderson CA. Genetic studies of Crohn's disease: past, present and future. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Jun;28(3):373-86.
54. Alonso A, Domènech E, Julià A, Panés J, García-Sánchez V, Mateu PN, Gutiérrez A, Gomollón F, Mendoza JL, García-Planella E, Acosta MB, Muñoz F, Vera M, Saro C, Esteve M, Andreu M, Chaparro M, Manyé J, Cabré E, López-Lasanta M, Tortosa R, Gelpí JL, García-Montero AC, Bertranpetit J, Absher D, Myers R, Marsal S, Gisbert JP. Identification of Risk Loci for Crohn's Disease Phenotypes Using a Genome-wide Association Study. *Gastroenterology*. 2014 Dec 31. pii: S0016-5085(14)01582-0.
55. Sehgal R, Berg A, Polinski JI, Hegarty JP, Lin Z, McKenna KJ, Stewart DB, Poritz LS, Koltun WA. Genetic risk profiling and gene signature modeling to predict risk of complications after IPAA. *Dis Colon Rectum*. 2012 Mar;55(3):239-48.
56. Wei SC, Tan YY, Weng MT, Lai LC, Hsiao JH, Chuang EY, Shun CT, Wu DC, Kao AW, Chuang CS, Ni YH, Shieh MJ, Tung CC, Chen Y, Wang CY, Xavier RJ, Podolsky DK, Wong JM. SLCO3A1, a Novel Crohn's Disease-Associated Gene, Regulates NF-κB Activity and Associates with Intestinal Perforation. *PLoS One*. 2014 Jun 19;9(6):e100515.
57. Cleynen I, González JR, FIG. ueroa C, Franke A, McGovern D, Bortlik M, Crusius BJ, Vecchi M, Artieda M, Szczypiorska M, Bethge J, Arteta D, Ayala E, Danese S, van Hogezand RA, Panés J, Peña SA, Lukas M, Jewell DP, Schreiber S, Vermeire S, Sans M. Genetic factors conferring an increased susceptibility to develop Crohn's disease also influence disease phenotype: results from the IBDchip European Project. *Gut*. 2013 Nov;62(11):1556-65.
58. Weizman A, Huang B, Berel D, Targan SR, Dubinsky M, Fleshner P, Ippoliti A, Kaur M, Panikkath D, Brant S, Oikonomou I, Duerr R, Rioux J, Silverberg M, Rotter JI, Vasiliauskas E, Haritunians T, Shih D, Li D, Melmed GY, McGovern DP. Clinical, serologic, and genetic factors associated with pyoderma gangrenosum and erythema nodosum in inflammatory bowel disease patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Mar;20(3):525-33.
59. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B, Soulé JC, Modigliani R, Touze Y, Catala P, Libersa C, Broly F. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology*. 2000 Jun;118(6):1025-30.
60. Das KM, Eastwood MA, McManus JP, Sircus W. Adverse reactions during salicylazosulfapyridine therapy and the relation with drug metabolism and acetylator phenotype. *N Engl J Med*. 1973 Sep 6;289(10):491-5.
61. Herrlinger KR, Cummings JR, Barnardo MC, Schwab M, Ahmad T, Jewell DP. The pharmacogenetics of methotrexate in inflammatory bowel disease. *Pharmacogenet Genomics*. 2005 Oct;15(10):705-11.
62. Louis E, El Ghouli Z, Vermeire S, Dall'Ozzo S, Rutgeerts P, Paintaud G, Belaiche J, De Vos M, Van Gossum A, Colombel JF, Watier H. Association between polymorphism in IgG Fc receptor IIIa coding gene and biological response to infliximab in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004 Mar 1;19(5):511-9.
63. Sánchez Muñoz F, Fonseca-Camarillo G, Yamamoto Furusho y cols. Transcript levels of Toll-like receptors 5, 8 and 9 correlate with inflammatory activity in Ulcerative Colitis. *BMC Gastroenterol*. 2011 20; 11(1):138.
64. Fonseca-Camarillo G, Yamamoto-Furusho JK. High gene expression of CXCL8 is associated with the presence of extraintestinal manifestations and long-term disease in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19(2):E22-3.
65. Fonseca-Camarillo Gabriela, Villeda-Ramírez Marco Antonio, Sánchez-Muñoz Fausto, Barreto-Zúñiga Rafael, Domínguez-López Aarón, Uribe-Esquivel Misael, Yamamoto Furusho Jesús K. Expresión del gen de IL-6 y TNF-α en mucosa de recto de pacientes con Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI) y Controles. *Rev Gastroenterol Méx* 2009; 74: 334-340.
66. Villeda Ramírez MA, Mendivil Rangel EJ, Domínguez López A, Yamamoto-Furusho JK. Interleukin-18 up regulation is associated with the use of steroids in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17(6).
67. Yamamoto Furusho Jesús K, Villeda Ramírez M A, Fonseca Camarillo Gabriela, Sánchez Muñoz F, Domínguez López A, Barreto Zúñiga R, Uribe M. High gene expression of MDR1 (ABCB1) is associated with medical treatment response and long term remission in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16 (4): 541-719.
68. Yamamoto-Furusho JK, Jacintez-Cazares M, Furuzawa-Carballeda J, Fonseca-Camarillo G. Peroxisome Proliferator-Activated Receptors Family is involved in the Response to Treatment and Mild Clinical Course in Patients with Ulcerative Colitis. *Disease Markers* 2014; 2014:932530.

Nuevos Aspectos de la Inmunología en la Patogenia de la EII

Dra. Gabriela Fonseca Camarillo

Dr. Jesús K. Yamamoto Furusho

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, departamento de Gastroenterología,
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye la Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI) y la Enfermedad de Crohn (EC), ambas se caracterizan por ser padecimientos inflamatorios crónicos con remisiones y exacerbaciones. La EII es de etiología desconocida y se sabe que es de origen multifactorial (factores genéticos, ambientales e inmunológicos) [1].

El entendimiento del componente inmunológico involucrado en la fisiopatología de la EII se empieza a conocer y podría reportar grandes beneficios en cuanto al diagnóstico y tratamiento de los pacientes con esta patología. A la luz de los antecedentes antes expuestos, la identificación de nuevas moléculas involucradas en la respuesta inmune podría utilizarse como una herramienta de tratamiento y predictores del curso clínico en la CUCI y en la Enfermedad de Crohn. Los avances en el área de investigación han llevado al descubrimiento de nuevas moléculas asociadas a la susceptibilidad de desarrollar EII, y se han clasificado en la siguiente manera:

1. Integridad y barrera epitelial
2. Receptores de la inmunidad innata
3. Citocinas y quimiocinas
4. Linfocitos t reguladores

RESPUESTA INMUNOLÓGICA FRENTE A MICROORGANISMOS

El intestino alberga una gran cantidad de microorganismos (10^{15}), razón por la cual se puede considerar que el intestino es el órgano más grande del sistema inmunitario.

Con el objetivo de evitar las translocación de bacterias patógenas y no patógenas, el epitelio intestinal establece un estado de inflamación controlada. Requiere lo que se denomina "barrera intestinal" y una importante regulación inmunitaria frente a la gran diversidad de bacterias, virus y hongos (el microbioma intestinal) de la mucosa intestinal [2-3].

En condiciones normales el intestino es capaz de mantener la inflamación controlada mediante diferentes mecanismos moleculares y celulares, que permiten que la barrera intestinal funcione de manera adecuada y se establece un mecanismo biológico denominado tolerancia inmunológica.

En la EII la respuesta inmunitaria es mucho más compleja de lo que se creía hace algunos años. La pérdida de la función normal de la barrera intestinal y la falta de tolerancia inmunitaria frente al microbioma son componentes fundamentales en la patogénesis de la misma [4-5]. De la barrera intestinal aún es poco lo que se sabe, mientras que a nivel inmunitario se han reportado evidencias de que el factor desencadenante puede ser una respuesta inflamatoria frente a la microbiota intestinal.

A continuación se detallaran algunos de estos componentes de la respuesta inmunológica a nivel intestinal en condiciones normales y las novedades en la EII.

Células epiteliales

El epitelio que recubre el tracto intestinal está compuesto por una capa de células polarizadas y dispuestas en microvellosidades,

y entre cada microvellosidad se encuentran las criptas, las cuales presentan una alta tasa de recambio celular [6]. Las células del epitelio intestinal se originan a partir de las células madre situadas en la base de las criptas, durante la diferenciación celular se movilizan hacia la parte superior de estas. Los principales linajes epiteliales del intestino son:

1. Los enterocitos: responsables del transporte de micronutrientes y macronutrientes en el intestino delgado y transporte de iones en el colon (formación de heces).
2. Las células caliciformes intestinales: responsables de la producción de moco y péptidos treofílicos necesarios para el crecimiento y reparación del epitelio intestinal.
3. Las células de Paneth: secretan péptidos antimicrobianos como las defensinas, enzimas digestivas y factores de crecimiento.

La mucosa gastrointestinal forma una barrera entre el organismo y un ambiente luminal, el cual está cargado de microorganismos.

Un aspecto fundamental para el establecimiento de la barrera intestinal consiste en que las células del epitelio intestinal se encuentran unidas fuertemente entre sí. Esta unión física entre las diferentes células epiteliales es permeable a nutrientes e impermeable a los microorganismos, siendo indispensable la integridad de la barrera física y el epitelio intestinal. El conjunto de las uniones celulares que ocurre entre las células epiteliales se conoce como complejo de unión apical (AJC). Dicho complejo está compuesto por las denominadas uniones estrechas y uniones adherentes, importantes en la regulación de la adherencia y la circulación paracelular de los fluidos. Esta unión impermeable para los microorganismos que ocurre entre las células epiteliales del intestino une las membranas de las células entre sí mediante la interacción de diferentes proteínas ancladas al citoesqueleto de las células epiteliales, como claudinas y ocludinas. La modulación de la expresión de las proteínas estructurales de las uniones in-

tracelulares por efecto de citocinas, como la IL-13, IL-1 β y TNF- α , ha sido considerada como uno de los factores responsables de la ruptura de la barrera intestinal en el desarrollo de la EII [4-7].

Enterocitos

Los enterocitos del epitelio intestinal son parte de la monocapa celular que recubre el intestino delgado y el colon, y su principal función es la de absorber nutrientes e iones (Cl^+ , Na^+ , Ca^{+2}). El transporte de iones Na^+ en la CUCI se encuentra alterado, lo cual se relaciona directamente con la diarrea y se correlaciona con el grado de actividad que se presente. Por otro lado, la constante agresión al tejido por la respuesta inflamatoria descontrolada induce un importante daño en el epitelio [8].

En un paciente con historia de neumonías de repetición, debe descartarse la posibilidad de que se trate de neumonía por aspiración. Otras complicaciones de la DO son la desnutrición, deshidratación.[5]

Células caliciformes intestinales y mucinas

Las células caliciformes (globet) del epitelio intestinal y son responsables de la protección del epitelio intestinal mediante la formación de una capa protectora de moco. El moco tiene un grosor de varios cientos de micrones y está compuesto por glucoproteínas pequeñas, llamadas mucinas, que inhiben la motilidad de las bacterias flageladas y la adherencia y penetración de otras bacterias. Además, el moco actúa como matriz para el establecimiento de factores proteicos importante para la defensa del intestino, como las inmunoglobulinas, y de otros factores de crecimiento [9].

En la EII se han reportado defectos en la producción de moco, en especial el grosor y la calidad de las estructuras de las proteínas que lo compone, que disminuyen cuando las enfermedades se encuentran activas; se ha reportado que la recuperación del moco se correlaciona con la recuperación de la fisiología del intestino y la remisión de la enfermedad. La baja producción de moco, particularmente en el desarrollo de la CUCI, se debe a la disminución del número de células caliciformes [10].

La capa de moco actúa como una barrera física lubricante y de protección. El principal componente del moco es agua, mientras que su componente orgánico más importante es la mucina. Esta última es responsable de la característica viscosidad del moco. Las mucinas (MUC) son glucoproteínas que se encuentran mayormente en el intestino delgado y grueso son MUC2 y MUC3 producidas por las células calciformes. La MUC2 es secretada en los gránulos apicales de las células calciformes. La síntesis, secreción y sulfatación de las proteínas MUC2 y MUC3 se encuentran disminuidas en pacientes con CUCI activo comparado con los niveles encontrados en la mucosa de íleon de pacientes con enfermedad de Crohn [11].

La mucina 9 (MUC9) también conocida como glucoproteína oviductal 1 (OVGP1) se encontró disminuida significativamente en el grupo de los pacientes con CUCI, lo cual sugiere que la disminución en los niveles de RNA mensajero de este gen pudiera relacionarse con la alteración de la permeabilidad en los pacientes con CUCI [12].

Mediadores de la respuesta inmunitaria innata en la EII

El sistema inmunitario innato tradicionalmente se considera como la primera línea de defensa contra las infecciones microbianas y es capaz de establecer una respuesta rápida frente a estas [13]. Algunos de los mecanismos pro-inflamatorios de la inmunidad innata se encuentran inmunomodulados en el intestino. Un ejemplo de esto es el fenotipo de las células presentadoras de antígeno (células dendríticas), consideradas como parte de la inmunidad innata, que en condiciones normales presentan fenotipos que no responden a las bacterias y los antígenos provenientes del lumen intestinal, asociado con su capacidad para producir IL10 [14].

Anteriormente se consideraba que la respuesta inmunitaria innata era inespecífica; sin embargo, actualmente se conoce que dicha respuesta ocurre también mediante el reconocimiento de patrones moleculares asociados con patógenos (PAMPs: pathogen associated molecular patterns) por células del huésped a través de receptores específicos.

La mucosa del tracto intestinal humano responde de manera constante a la enorme cantidad de flora microbiana; numerosos estudios han demostrado el papel clave de la microbiota intestinal en pacientes con EII. La monocapa de células epiteliales en la EII responde a los cambios que ocurren en la población bacteriana de lumen mediante la respuesta inmunitaria innata. Lo anterior ocurre a través de la detección de PAMP, bacterias y virus, como el lipopolisacárido, los péptido-glicanos, la flagelina y otras lipoproteínas. En este sentido, el conocimiento acerca de la inmunidad innata ha avanzado a partir del descubrimiento de estos sensores de productos microbianos llamados PRR. Los principales PRR en el intestino son los receptores de la familia muramil dipéptido (NOD), que desempeñan funciones importantes en el mantenimiento de la homeostasis en la mucosa y sus alteraciones contribuyen a la patogénesis de la CUCI [15].

Receptores de la inmunidad innata

Las células del intestino poseen diferentes repertorios de los receptores de la inmunidad innata, lo cual le permite al intestino en su conjunto establecer respuestas rápidas que controlen los constantes cambios de las bacterias y otros microorganismos del microbioma.

A nivel celular los PRR se encuentran en la superficie de la membrana celular, en los endosomas y en el citosol. El repertorio de estos receptores varía de acuerdo con las diferentes células; las células epiteliales sólo expresan algunos de estos receptores, mientras que las CD expresan todos. Los principales receptores son los (Toll like receptors) TLR y los NOD; en términos generales, el reconocimiento de las moléculas bacterianas por parte de estos receptores conlleva la activación de la producción de diferentes citocinas y quimiocinas [16]. La activación de la respuesta inmunitaria innata por vía de los PRR (Receptores de reconocimiento de patrón) en respuesta al reconocimiento de los productos microbianos es importante para la activación del proceso inflamatorio crónico que caracteriza a la CUCI. Mediante la localización espacial y funcional de los TLR el intestino, en condiciones normales, man-

tiene un estado de inflamación controlada y en condiciones de enfermedad induce la inflamación crónica persistente y descontrolada en respuesta a la flora normal y a las bacterias patógenas. Se ha demostrado que tanto las variantes genéticas de los PRR del hospedero como la fisiología de la respuesta a la activación de los mismos participan en el desarrollo y la susceptibilidad a padecer CUCI. A nivel celular estos receptores traducen la señal, activando diferentes vías de señalización, donde participan factores de transcripción cruciales en la inducción de la respuesta innata, entre los que se encuentra el factor nuclear kappa B (NF- κ B) [17].

Citocinas

Un componente de la respuesta innata indispensable para dirigir la respuesta inmunitaria adaptativa es la secreción de citocinas. Las citocinas son polipéptidos que se producen en respuesta a microorganismos y en la inflamación aguda regulan la inducción de muchos procesos asociados con la misma [18]. La secreción de citocinas es casi siempre un acontecimiento breve. Las respuestas celulares a la mayoría de las citocinas consisten en cambios en la expresión génica en las células diana, lo cual da lugar a la expresión de nuevas funciones [19,20].

En la EII, se han observado incrementos de los mediadores bioquímicos pro-inflamatorios; así como también un defecto en la producción de mediadores bioquímicos anti-inflamatorios, en la tabla 1 se resumen algunas de estas citocinas en la CUCI y EC.

CITOCINAS PROINFLAMATORIAS

Interleucina 6 (IL-6) como marcador de inflamación en CUCI

La IL-6 (Interleucina-6) es una citocina con actividad pro-inflamatoria la cual es producida por los macrófagos, células T, células endoteliales y fibroblastos. Su liberación está inducida por la IL-1 e incrementa en respuesta al Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α). En la EII se han reportado niveles incrementados de ARN mensajero de IL-6 en recto y sigmoides en pacientes con CUCI

activo con respecto a los pacientes en remisión y controles sin inflamación. Además se observó que la expresión del gen de IL-6 es un buen marcador molecular de inflamación; ya que se encontró correlación significativa de la expresión de IL-6 con el grado actividad histológica [21].

Interleucina 1 Beta (IL-1 β)

La IL-1 (IL-1 α e IL-1 β) es una importante citocina pro-inflamatoria producida por macrófagos, monocitos y células dendríticas en respuesta al factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). Se conocen tres formas: IL-1 α , IL-1 β e IL-1RA. La IL-1 β promueve la síntesis de las prostaglandinas, leucotrienos e interleucina-8.

Un estudio realizado en 200 pacientes mexicanos con CUCI se encontró una relación entre los polimorfismos de la IL-1 β y del IL-1 RA y la dependencia al uso de esteroides. En este estudio se observó que los pacientes con dependencia a esteroides tenían una frecuencia significativamente superior de los genotipos RN6/2 GG (rs315951) y IL-1 β -511 CC (rs16944) respecto al grupo control. Lo que sugiere que estos genotipos en población mexicana pueden ser empleados como marcadores de dependencia a esteroides [22].

Interleucina 18 como marcador para predecir la respuesta a esteroides

La interleucina 18 (IL-18), es una citocina pro-inflamatoria relacionada con la familia de IL-1, que participa de manera importante en la inmunidad innata y en la inmunidad mediada por respuestas Th1 y Th2. Algunos estudios muestran que la IL-18 posee la capacidad de inducir reacciones inflamatorias graves, lo que sugiere su papel en ciertos trastornos inflamatorios como la EII.

En 2011 se realizó un estudio en 36 pacientes mexicanos con CUCI, donde se observó que existe aumento importante de los niveles de expresión génica de IL-18 en tejido intestinal de pacientes con actividad en comparación con los no inflamados y se asoció este incremento con el empleo de esteroides. Estos datos sugieren que la expresión génica de IL-18 en mucosa intesti-

nal podría ser utilizada como un marcador potencial para predecir el uso de esteroides en los pacientes con CUCI [23].

Interleucina -17 (IL-17)

La IL-17 es la citocina prototipo del grupo de células T cooperadoras Th17. Participa en el desarrollo de la autoinmunidad, inflamación e inmunidad tumoral, además de participar en la defensa del hospedero en contra de infecciones bacterianas y fúngicas, inmunidad a mucosas e inductor de la respuesta de tipo Th2 [18]. Hasta el momento la mayoría del conocimiento sobre la IL-17 proviene del estudio de enfermedades con procesos de inflamación crónica. En la EII se sabe que aumentan las concentraciones de IL-17 en suero y en mucosa intestinal [24, 25].

En el caso específico de la CUCI, en población mexicana se encontró que la expresión génica y proteica de IL-17 a nivel de mucosa está aumentada en pacientes con CUCI activo y remisión, en comparación a los controles lo cual sugiere que esta citocina puede estar involucrada en la fisiopatología del proceso autoinmune de la CUCI [26].

Interleucina 21 (IL-21)

Esta citocina se produce por linfocitos TH17 y fibroblastos. En modelos de EII se sabe que a nivel de epitelio intestinal la IL-17 mantiene la polarización TH1, mediante la inducción de la producción de INF- γ y el aumento de la proliferación de células NK [27]. Esto hace sentido con los niveles aumentados de expresión génica detectados en muestras de pacientes con CUCI activo con respecto al grupo de remisión y controles [28]

CITOCINAS REGULADORAS.

Interleucina 10

La Interleucina (IL-10) es una importante citocina inmunorreguladora producida por células Th2, células TCD8+, monocitos, queratinocitos y células B. La IL-10 ejerce una potente actividad anti-inflamatoria, al antagonizar la expresión de moléculas coestimuladoras y la liberación de citocinas pro-inflamatorias y en la inhibición de la maduración de las células presentadoras de antígeno (APC) [29].

En pacientes con CUCI, los niveles de RNAm de esta citocina se han encontrado elevados en pacientes con CUCI remisión en comparación con los pacientes con actividad y con el grupo control. La interleucina 10 aumenta su expresión en el grupo en remisión debido a que es una citocina con efecto anti inflamatorio en el intestino [30]. Si la IL-10 se administra cuando la enfermedad, está establecida, se produce mejoría del cuadro pero no la curación completa [31]. Esto podría ser explicado a través de la alteración de la expresión de los receptores de IL-10 (IL-10R alfa e IL-10R beta) posiblemente no existe una interacción eficiente con su ligando lo que consecuentemente bloquea o inhibe el efecto regulador de la IL-10.

NUEVAS CITOCINAS DE LA FAMILIA DE IL-10 (IL-19, IL-20, IL-22 E IL-24)

Interleucina IL-19

La interleucina 19 se expresa en células epiteliales, macrófagos y células B [32]. Se ha observado en estudios in vitro que el lipopolisacárido (LPS) induce un incremento de la expresión de IL-19 en monocitos de humanos [33], y activa la secreción de TNF- α y la IL-6. Se determinó mediante la técnica de PCR en tiempo real aumento en la expresión de los niveles de ARNm del gen de IL-19 en muestras de intestino de pacientes con CUCI activo en comparación con los pacientes sin inflamación, esto puede explicarse como un mecanismo compensatorio de tipo anti inflamatorio para regular el proceso agudo inflamatorio a nivel intestinal [34]. Esta citocina parece estar involucrada en la fisiopatología del proceso inflamatorio de la CUCI y podría ser considerada como blanco terapéutico.

Se han reportado polimorfismos de la IL-19 en población mexicana, se encontró que las variantes (rs2243188 y rs2243193) podrían tener un papel protector en el desarrollo de la CUCI en individuos mexicanos [35].

Interleucina IL-20

La IL-20 se encarga de la restauración epitelial y se expresa en bajos niveles en tejidos como la piel, la tráquea, y pulmones [36]. El descubrimiento de receptores para IL-20

(IL-20Ra e IL-20R β) en las células entéricas ha planteado la posibilidad de utilizar esta interleucina por vía tópica, ya que de esta forma se lograría aumentar sus concentraciones en la mucosa colónica y mejorar su eficacia y generar el desarrollo de terapias alternativas para el tratamiento de pacientes con CUCI. Recientemente se demostró que la expresión génica de IL-20 disminuye en pacientes con CUCI en remisión comparado con el grupo control. En el caso de los receptores se observó incremento en la expresión génica en los pacientes con CUCI en remisión, lo que puede explicarse en el hecho de que existe un aumento en la afinidad de la IL-20 a sus receptores en específico por la subunidad IL-20Ra que induce atenuación de la inflamación [30]. En población mexicana se encontró que existen genotipos GG de IL-20 polimorfismos (rs2981573 y rs2232360) podrían tener un papel protector en el desarrollo de la CUCI. [37]

Interleucina IL-22

La IL-22 originalmente se nombró IL-TIF (IL-10-related T cell-derived inducible factor). Se ha reportado que induce la respuesta inflamatoria en miofibroblastos en el epitelio colónico [38]. La IL-22 es una citocina con una doble naturaleza tanto pro-inflamatoria como anti-inflamatoria. Es producida por diversas fuentes celulares que incluyen células Th17, células NK y células Th22. Recientemente, se reportó en un modelo murino que IL-22 promueve la atenuación de la inflamación intestinal y la cicatrización del epitelio, originada por la producción aumentada de moco por las células calciformes [39].

En pacientes con CUCI y EC en actividad, se ha observado incremento en la secreción de IL-22 y promueve la producción de citocinas pro-inflamatorias como son IL-1 β e IL-6, además favorece la migración de las células epiteliales intestinales [40].

Interleucina IL-24

La IL-24 es una citocina anti-inflamatoria, se expresa en melanocitos, queratinocitos, monocitos estimulados con lipopolisacárido, fibroblastos, linfocitos T cooperadoras (Th2) y vírgenes CD4+CD45RA+ [41]. La IL-24 promueve la secreción de TNF- α y de

IL-6 a partir de monocitos. Se ha reportado que actúa sobre las células epiteliales de colon a través de JAK1/SATAT 3 en induce la activación y la expresión de SOCS-3 y mucinas, lo que sugiere el papel protector sobre la mucosa colónica [42]. En los pacientes con Crohn activo IL-24 está incrementada a nivel intestinal y en células B reguladoras y monocitos lo que sugiere que esta citocina podría estar participando en procesos de reparación tisular más que inflamación [30].

QUIMIOCINAS

Las quimiocinas constituyen una familia pequeña de moléculas proteicas, cuya función principal en las respuestas inmunitarias es la de inducir la movilización por quimiotaxis selectiva de las células de la inmunidad a los sitios de inflamación. En la CUCI participan durante el desarrollo de la enfermedad y los periodos de exacerbación de la misma. Las quimiocinas y sus receptores son fundamentales a nivel funcional para los procesos de restitución y reparación de la mucosa en condiciones de inflamación. En resumen, son indispensables para que el intestino restablezca la función barrera.

Las quimiocinas y los receptores de quimiocinas más relacionados con la CUCI son los que se asocian con el receptor CXCR3 como eje de respuesta a las quimiocinas CXCL9, CXCL10 y CXCL11, entre otras [43] como se ilustra en la Tabla 2

RESPUESTA INMUNITARIA ADAPTATIVA EN LA EII

La respuesta inmunitaria adaptativa se ha definido como la que en procesos de infección tarda días en establecerse y busca generar memoria inmunitaria. En el proceso de inflamación crónica, la respuesta inmune adaptativa se ve alterada; se ha demostrado sobre todo una importante participación de las células presentadoras de antígenos activadas (CD y macrófagos) sobre la diferenciación de linfocitos hacia linajes mayormente pro-inflamatorios. En condiciones normales, las CD del intestino se encargan de regular los procesos que inducen estados de anergia; dentro

de la respuesta inmunitaria adaptativa inducen la producción de células T reg. En particular en la CUCI, no sólo la presentación de antígenos por parte de las CD desempeña un papel importante, sino que también los macrófagos tienen un papel primordial.

En este sentido, la activación de las células dendríticas y macrófagos en la CUCI secretan citocinas que en combinación con otras del medio, participan activamente en la respuesta inflamatoria inclinando el balance de la diferenciación de los distintos linajes en el intestino hacia los linfocitos Th1, Th2 y la Th17. Además, en el epitelio intestinal dañado por la inflamación crónica los antígenos amplifican la producción de citocinas como son la IL-1, IL-5 y TNF- α [10]

Linfocitos T

Los linfocitos T colaboradores (del inglés "T Helper Cells"), también conocidos como linfocitos Th son un subgrupo de linfocitos que tienen un papel muy importante en establecer y maximizar las capacidades de defensa del sistema inmune. El linaje de linfocitos T que se desarrolla a células efectoras se diferencia en dos grandes tipos de linfocitos conocidas como Th1 y Th2. Además, en fechas recientes se describieron otros linajes de linfocitos T, como los T reg que pueden influir en la función y activación de los linfocitos T cooperadores y de los Th17, de importante función efectora (nombrados por su capacidad para producir IL-17). Una diferencia importante entre los linfocitos T reguladores, y los linajes Th1, Th2 y Th17 es que estos siempre suprimen las acciones del sistema inmunitario [2].

La producción de las citocinas TGF- β e IL-10 es clave en la modulación del balance de la diferenciación de los linfocitos.

En condiciones normales la actividad inflamatoria está regulada por el balance entre las diferentes poblaciones de los linfocitos T y de las citocinas que se secretan en la lámina propia mucosa con actividad pro-inflamatoria, como el TGF- β e IL-10, de tal forma que se mantiene el nivel de actividad inflamatoria dentro de los niveles fisiológicos.

En la CUCI el infiltrado inflamatorio propio es de predominio linfocitario de linfocitos T helper, que se consideran responsables de la destrucción tisular que acontece en la mucosa inflamada, dada su capacidad de secreción de citocinas y respuesta frente a los antígenos locales [20].

Además, se presenta un elevado grado de activación celular acompañado de un fenómeno de resistencia a la apoptosis, que conduce a una acumulación local de linfocitos T y a la perpetuación de la respuesta inflamatoria. La inflamación producida en el intestino a causa de la EII posee características predominantes para cada tipo de enfermedad.

Linfocitos TH1, TH2 y TH17

La falta de una regulación adecuada de linfocitos T y células asesinas naturales (NK, "Natural Killer) participa en el desarrollo y exacerbación de la CUCI. En general, las células presentadoras de antígeno, los linfocitos Th1, Th2, Th17 y células T reguladoras, recientemente se han caracterizado y sus citocinas desempeñan un papel complejo en la EII.

En general la función efectora principal de los linfocitos Th2 se relaciona con las reacciones inmunitarias mediadas por la inmunoglobulina E (IgE) y los eosinófilos/mastocitos. Esta respuesta es inducida por IL-4, IL-5 e IL-13, y tradicionalmente se consideran como una respuesta inmunomoduladora [11].

En CUCI, la respuesta de los linfocitos T cooperadores es predominantemente tipo Th2 y las principales citocinas que se producen son la IL-5 e IL-13. En células periféricas de pacientes con CUCI, se observó que las células marcadas con los anticuerpos de CD161 y CD1d que corresponde a células NK eran la principal fuente de IL-5 e IL-13 [11].

Debido a que la expresión de IL-4 no se encuentra aumentada, la respuesta Th2 en la CUCI es atípica. En biopsias de pacientes con CUCI se ha observado que las células de linajes tipo Th2 son hiperreactivas.

Existe un linaje de linfocitos T capaz de producir la IL-17, conocido como Th17. Se desconoce la función de estas células en condiciones normales y hasta el momento la mayoría del conocimiento sobre ellas proviene del estudio de enfermedades con procesos de inflamación crónica y autoinmunidad [44].

Sobre todo en la CUCI aumentan la presencia y la concentración de IL-17 en suero y en la mucosa intestinal. La respuesta Th17 es pro inflamatoria y se ha observado que la producción de IL-23 en la transición es fundamental para diferenciar el linaje TH0 al TH17 y sostener la función efectora de las células Th17 [45].

La polarización de la respuesta inmunitaria hacia Th1, Th2 o Th17 depende tanto de los eventos intrínsecos de las células como del medio ambiente. La T-bet y el GATA-3 son factores de transcripción asociados con el desarrollo de respuestas inflamatorias de tipo Th1 y Th2.

Además de las células T reguladoras CD4+ CD25+ expresan el factor de transcripción FOXP3, hay evidencias que indican que la existencia de células T reguladoras que son inducidas en la periferia son llamadas Treg adaptativas. Otras células que participan en la respuesta inmunitaria adaptativa y han sido caracterizadas en relación con la CUCI consisten en una sub población de células B capaces de inmunomodular en gran medida la inflamación mediante la producción de IL-10 [46].

CONCLUSIONES

Estudios básicos permiten identificar nuevas moléculas asociadas a la fisiopatología de la EII. En especial a lo que se refiere al proceso inflamatorio y la regulación de la respuesta inmunológica en los pacientes con EII.

Un mayor conocimiento de los mediadores implicados en la inflamación intestinal ha abierto nuevas líneas de investigación basadas en la manipulación de la respuesta inmunitaria con fines terapéuticos, como son la neutralización de citocinas pro-inflamatorias como el TNF- α , IL-6 y recientemente IL-23.

Actualmente la evidencia científica demuestra que los pacientes con EII padecen anomalías del sistema inmune, pero se desconoce si estas anomalías son una causa o un efecto de la enfermedad.

Es necesario realizar más estudios que permitan identificar el mecanismo causal por el cual se monta una respuesta inmune anormal tanto en la EC y la CUCI.

FUENTE CELULAR	EFECTOS
Macrófagos, células epiteliales y linfocitos Th1.	Pro inflamatoria, activación de linfocitos T, activación de macrófagos. Comparte efectos con el TNF. Un estudio realizado en 200 pacientes mexicanos con CUCI se encontró una relación entre los polimorfismos de la IL-1B y del IL-1 RA y la dependencia al uso de esteroides.
Macrófagos, células NK y linfocitos T.	Los macrófagos de la lámina propia son la principal fuente en el intestino; se encuentran especialmente en la sub mucosa perivascular asociada con el reclutamiento de nuevas células inflamatorias.
Macrófagos, células endoteliales, Linfocitos T y células dendríticas.	Estimula la cascada de expresión de genes de acción antiapoptótica por vía del reconocimiento del receptor IL6-R y la señalización de Stat-3 en linfocitos T. En la EII se han reportado niveles incrementados de ARN mensajero de IL-6 en recto y sigmoides en pacientes con CUCI activo con respecto a los pacientes en remisión y controles sin inflamación
Macrófagos y células dendríticas	En la enfermedad de Crohn la producción de IL-12 por parte de las células mononucleares de la lámina en las zonas afectadas del intestino regula de manera importante la activación de la respuesta Th1.
Macrófagos.	Tiene un papel importante en el mantenimiento de la respuesta Th1; potencia junto con la IL-12 la activación de la respuesta Th1 en la EC y en las zonas histológicamente afectadas en la CUCI.

	Macrófagos y células dendríticas	Es de la familia de IL-12; actúa de preferencia en los linfocitos T y es crucial en la respuesta Th17. La expresión se correlaciona con el grado de lesión.
IL-27	Macrófagos y células dendríticas.	Actúa en los linfocitos Th0 y los hace más sensibles a la polarización Th1 producida por la IL-12.
INF-γ	Células T (TH1, Linfocitos T CD8+, y células NK).	Es el principal inductor de la actividad bactericida de los macrófagos y estimula la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clases I y II. Se ha observado que los valores de INF-γ se encuentran elevados en la EII, respecto a los controles sanos.
IL-10	Macrófagos activados, Linfocitos T r1 y B reguladoras.	Inmunorreguladora. Actúa en las células T mediante la inhibición tanto de la síntesis de citocinas como de moléculas coestimuladoras. En pacientes con CUCI remisión se encuentra aumentada la expresión génica y proteica.
IL-5	Células NK, Th2 y mastocitos activados.	Activador de los eosinófilos. Estimula la proliferación de los linfocitos B y la producción de anticuerpos IgA.
IL-13	Células NK y TH1	Inhibición de la activación de macrófagos.
IL-17	Linfocitos TH17	Modula la respuesta pro inflamatoria. Esta aumentada en los pacientes con EII activa a nivel periférico e intestinal.
IL-21	Linfocitos TH17 y fibroblastos.	En el epitelio intestinal mantiene la polarización TH1, induce la producción de INF-γ. Aumenta la proliferación de células NK. Se han detectado niveles aumentados de expresión génica en muestras de pacientes con CUCI activo con respecto al grupo de remisión y controles.
	Linfocitos T activadas, células NK activadas, Linfocitos TH17	Induce la restitución del epitelio intestinal por la producción aumentada de moco por las células caliciformes. En pacientes con CUCI y EC en actividad, se ha observado incremento en la secreción de IL-22

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Podolsky, D. K. Inflammatory Bowel Disease. N England J Med 2002; 347(6): 417-429.
- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature. 2007; 448(7152):427-34.
- Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature 2011; 474: 307-317.
- Laukoetter MG, Nava P, Nusrat A. Role of the intestinal barrier in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterology 2008; 14(3):401-7.
- Braun, J. y Wei, B. Body Traffic: Ecology, Genetics and Immunity in Inflammatory Bowel Disease. Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis. 2007:401-429.
- Barrett KE. New ways of thinking about (and teaching about) intestinal epithelial function. AdvPhysiol Educ. 2008; 32(1):25-34.
- Longman RJ, Poulosom R, Corfield AP, et al. Alterations in the composition of the supramucosal defense barrier in relation to disease severity of ulcerative colitis. J Histochem Cytochem. 2006; 54:1335-1348.
- Sheng YH, Hasnain SZ, Florin TH, McGuckin MA. Mucins in inflammatory bowel diseases and colorectal cancer. J Gastroenterol Hepatol. 2012; 27 (1): 28-38.
- Baumgart DC, Carding SR: Inflammatory bowel disease: cause and immunology. Lancet 2007; 369:1627-1640.
- Danese, S Fiochhi C. 2006 Etiopathogenesis of Inflammatory Bowel Diseases. World J Gastroenterology, 12 (30): 4807-4812.
- León y col., 2006. Citocinas en la patogenia de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Med Clin, 127(4): 145-152.
- Yamamoto-Furusho JK, Mendivil-Rangel EJ, Fonseca-Camarillo G. Reduced expression of mucin 9 (MUC9) in patients with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2011 Oct 25. doi: 10.1002/ibd.21920. [Epub ahead of print].
- Cho J H. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature 2008; 8: 458-466.
- Van Limbergen J, Russell RK, Nimmo ER, Ho GT, Arnott ID, et al. Genetics of the innate immune response in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2007; 13(3):338-55.
- Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterology. 2008; 14(3):390-400.
- Neuman MG. Immune dysfunction in inflammatory bowel disease. Transl Res. 2007; 149(4):173-86.
- Abreu MT, Fukata M. TLR Signaling in the Gut in Health and Disease. The Journal of Immunology 2005; (174):4453-4460
- Sánchez-Muñoz F, Domínguez-López A, Yamamoto-Furusho JK. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterology. 2008; 14(27):4280-8.
- Fonseca-Camarillo G, Yamamoto-Furusho JK. Interleukins Involved in Inflammatory Bowel Disease as New Therapeutic Targets. Current Immunology Reviews 2013; 9, 86-92.
- Huibregtse IL, van Lent AU, van Deventer SJ. Immunopathogenesis of IBD: insufficient suppressor function in the gut?. Gut. 2007; 56(4):584-92.
- Fonseca-Camarillo G, Villeda-Ramírez MA, Sánchez-Muñoz F, Barreto-Zúñiga R, Domínguez-López A, Uribe-Esquivel M, Yamamoto-Furusho JK. Expresión del gen de IL-6 y TNF-α en mucosa de recto de pacientes con Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI) y Controles. Rev Gastroenterol Méx 2009; 74: 334-340.
- Yamamoto-Furusho JK, Santiago-Hernández JJ, Pérez-Hernández N, Ramírez-Fuentes S, Fragoso JM, Vargas-Alarcón G. Interleukin 1 β (IL-1B) and IL-1 antagonist receptor (IL-1RN) gene polymorphisms are associated with the genetic susceptibility and steroid dependence in patients with ulcerative colitis. J Clin Gastroenterology. 2011; 45(6):531-5.

23. Villeda Ramírez MA, Mendivil Rangel EJ, Domínguez López A, Yamamoto-Furusho JK. Interleukin-18 up regulation is associated with the use of steroids in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17(6).
24. Fujino S, Andoh A, Bamba S, Ogawa A, Hata K, Araki Y, Bamba T, Fujiyama Y. Increased expression of interleukin 17 in inflammatory bowel disease. *Gut* 2003; 52: 65-70
25. Hovhannisyán Z, Treatman J, Littman, Mayer L. Characterization of interleukin-17-producing regulatory T cells in inflamed intestinal mucosa from patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011; 140(3):957-65.
26. Fonseca-Camarillo G, Mendivil-Rangel E, Furuzawa-Carballeda J, Yamamoto-Furusho JK. Interleukin 17 gene and protein expression are increased in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17 (10); 2027–2216.
27. Liu Z, Yang L, Cui Y, et al. IL-21 enhances NK cell activation and cytolytic activity and induces Th17 cell differentiation in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15:1133–1144.
28. Yamamoto-Furusho JK, Miranda-Pérez E, Fonseca-Camarillo G, Sánchez-Muñoz F, Barreto-Zúñiga R, Domínguez-López A. Interleukin 21 expression is increased in rectal biopsies from patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16 (7): 1085–1266
29. Li MC, He SH. IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2004; 10:620-5.
30. Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, Llorente L, Yamamoto-Furusho JK. IL-10- and IL-20 Expressing Epithelial and Inflammatory Cells are increased in Patients with Ulcerative Colitis. *J Clin Immunol*. 2012 Dec 4. [Epub ahead of print].
31. Li MC, He SH. IL-10 and its related cytokines for treatment of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2004; 10:620-5.
32. Hsing Chung-Hsi, Hsing-Hui Li, Hsu Yu-Hsiang. The distribution of interleukin-19 in healthy and neoplastic tissue. *Cytokine*. 2008; 44: 221–228.
33. Liao YC, Liang WG, Chen FW, et al. IL-19 induces production of IL-6 and TNF-alpha and results in cell apoptosis through TNF-alpha. *J Immunol*. 2002; 169:4288–4297.
34. Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, Granados J, Yamamoto-Furusho JK. Expression of IL-19 and IL-24 in IBD patients: a cross-sectional study. *Clin Exp Immunol*. 2014 Feb 15. doi: 10.1111/cei.12285. [Epub ahead of print].
35. Yamamoto-Furusho JK, Álvarez-León E, Fragoso JM, Gozalishvilli A, Vallejo M, Vargas-Alarcón G. Protective role of interleukin-19 gene polymorphisms in patients with ulcerative colitis. *Hum Immunol*. 2011; 72(11):1029-32.
36. Xu W. Interleukin-20. *Int Immunopharmacol* 2004; (5):627-33.
37. Yamamoto-Furusho JK, De-León-Rendón JL, de la Torre MG, Alvarez-León E, Vargas-Alarcón G. Genetic polymorphisms of interleukin 20 (IL-20) in patients with ulcerative colitis. *Immunol Lett*. 2013 Jan; 149(1-2):50-3.
38. Sugimoto K, Ogawa A, Mizoguchi E, Mizoguchi A. IL-22 ameliorates intestinal inflammation in a mouse model of ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2008; 118(2):534-44
39. Brand S, et al. IL-22 is increased in active Crohn's disease and promotes proinflammatory gene expression and intestinal epithelial cell migration. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2006; 290(4):G827-38.
40. Yamamoto-Furusho JK, Miranda-Pérez E, Fonseca-Camarillo G, Sánchez-Muñoz F, Domínguez-López A, Barreto-Zúñiga R. Colonic epithelial upregulation of Interleukin 22 in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16 (11):1819–1998.
41. Andoh A, Shioya M, Nishida A, Bamba S, Tsujikawa T, Kim-Mitsuyama S, Fujiyama Y. Expression of IL-24, an activator of the JAK1/STAT3/SOCS3 cascade, is enhanced in inflammatory bowel disease. *J Immunol*. 2009; 183(1):687-95. 17.
42. Parrish-Novak J, Xu WF, Brender T, Yao L, Jones C, West J, et al. Interleukins 19, 20, and 24 signal through two distinct receptor complexes. *J Biol Chem* 2002; 277:47517– 23.
43. Zimmerman NP, Vongsa RA, Wendi MK, Dwinwll MB: Chemokines and chemokine receptors in mucosal homeostasis at the intestinal epithelial barrier in inflammatory bowel disease. *Inflam Bowel Dis* 2008; 14: 1000-1011.
44. Furuzawa-Carballeda J, Vargas-Rojas MI, Cabral AR. Autoimmune inflammation from the Th17 perspective. *Autoimmun Rev*. 2007; 6(3):169-75.
45. Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest* 2006; 116: 1218-22.
46. Furuzawa-Carballeda J, Fonseca-Camarillo Gabriela, Lima G, Yamamoto-Furusho JK. Indoleamine 2, 3-dioxygenase: expressing cells in inflammatory bowel disease-a cross-sectional study. *Clin Dev Immunol*. 2013: 278035. doi: 10.1155/2013/278035.

El Papel de la Microbiota en la Etiopatogenia y Tratamiento la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Dr. Francisco J. Bosques Padilla

Dr. Emmanuel I. Gonzalez Moreno

Dr. Juan V. Alejandro Loya

Hospital Universitario Dr. José E. González UANL. Monterrey N.L.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que incluye la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) representan un trastorno recidivante crónico y remitente que se caracteriza por la inflamación del tracto gastrointestinal.⁽¹⁾ En años recientes se han observado cambios en la distribución geográfica clásica de la enfermedad, siendo principalmente una enfermedad observada en los países desarrollados, no obstante, existe un aumento en regiones tradicionalmente de baja incidencia tales como Asia, América del Sur y Europa meridional y oriental.⁽²⁾ Este aumento en la tendencia mundial es evidente tanto en adultos⁽³⁾ como en la población pediátrica.⁽⁴⁾

La transición socio-económica de países “en desarrollo a “desarrollados” y los consiguientes cambios en los factores de estilo de vida y el medio ambiente (mayor higiene, una dieta más occidentalizada, el crecimiento económico y el cambio de las zonas rurales a entornos urbanos), así como el aumento en la conciencia de la enfermedad o de un mejor acceso a la atención médica podrían explicar este cambio y aumento en la incidencia.⁽⁵⁾

Se propone que la EII resulta de una respuesta inmune aberrante y continua hacia los microorganismos del intestino, catalizada por la susceptibilidad genética del individuo. Aunque la etiología de la EII sigue siendo en gran parte desconocida, se trata de una compleja interacción entre factores genéticos, ambientales o microbianos y la respuesta inmune.

El hecho de que los factores genéticos representan sólo una porción de la fisiopatología global de la enfermedad, indica que los factores microbianos y ambientales pueden interactuar con los elementos genéticos en la patogénesis de la EII.⁽⁶⁾

La microbiota intestinal

Todo el microbioma intestinal humano se compone de aproximadamente 1150 especies de bacterias.⁽⁷⁾ La mayoría de las bacterias en el intestino adulto pertenecen a uno de cuatro familias, Actinobacteria, Firmicutes, Proteobacteria, y Bacteroidetes. Las bacteria anaerobias obligadas son las que predominan.^(8,9)

Al nacer, el intestino humano es estéril. La colonización por bacterias se produce dentro de las primeras horas de vida y el microbioma intestinal se establece dentro de las primeras 2 semanas.⁽¹⁰⁾ Durante la infancia, la variabilidad en la composición de la microbiota intestinal entre los individuos depende de factores tales como el modo de parto y el tipo de alimentación.⁽¹¹⁾ La diversidad aumenta rápidamente en la infancia temprana y este proceso dinámico lleva al desarrollo de la microbiota intestinal del adulto, relativamente más estable en el propio individuo.⁽¹²⁾ Un estudio reciente de la composición microbioma intestinal de un recién nacido seguido por más de 2,5 años demostró un cambio considerable en la grupos bacterianos presentes con la introducción de alimentos sólidos y un cambio hacia un microbioma similar a los adultos, más estable, con la ablactación.⁽¹³⁾

A pesar de la estabilidad en la composición en un individuo del microbioma fecal, existe variabilidad entre una persona y otra. Palmer y colaboradores examinaron el microbioma intestinal de 14 recién nacidos sanos, a término y encontraron una variabilidad significativa entre los neonatos consistente con estudios previos.⁽¹⁴⁾

Una de las razones más estudiadas de la variabilidad de la microbiota fecal es la dieta. Un análisis reciente de secuenciación de la sub-unidad 16S del rRNA fecal de 60 especies de mamíferos, indica el agrupamiento de acuerdo a la dieta (herbívoros, carnívoros y omnívoros), además de la agrupación de acuerdo con la filogenia del huésped.⁽¹⁵⁾ La evolución de los hábitos alimentarios humanos a través del tiempo y la reciente popularización de una dieta occidental alta en grasas y azúcar representan también importantes fuerzas selectivas en el ensamblaje del microbioma.⁽¹⁶⁾

La idea de que la dieta puede influir en la microbiota se vio reforzada por los datos de un estudio que examinó el microbioma fecal de niños europeos en comparación con la de niños de zonas rurales de África.⁽¹⁷⁾ Hubo similitudes en los géneros de bacterias presentes en el intestino entre los niños más jóvenes de ambos grupos, que pueden ser explicados por la lactancia. Sin embargo, fuera de este grupo de edad, existieron diferencias considerables en el microbioma intestinal entre los niños africanos, alimentados con una dieta alta en fibra tradicional, y los niños europeos, alimentados con una dieta occidental moderna.

Un estudio reciente sobre el impacto de la dieta en el microbioma en seres humanos sanos demostró que los patrones dietéticos vegetariana a largo plazo se asocian con un enterotipo dominado por Prevotella, un género también observado con frecuencia en las personas de zonas rurales de África.⁽¹⁷⁾ Una dieta a largo plazo alta en proteínas animales y grasas y baja en carbohidratos, de forma similar a una dieta occidentalizada, se asocia con altas cantidades de Bacteroides y bajas cantidades de Prevotella.⁽¹⁸⁾

La disbiosis en la EII

Los estudios de asociación del genoma completo (GWAs, por su siglas en inglés) proporcionaron algunas de las primeras ideas sobre la relación huésped-microbio en la EII. Se han identificado más de 160 polimorfismos de nucleótido aislado (SNPs) asociados con un mayor riesgo de EII.⁽¹⁹⁾ De los genes y loci de genes conocidos por estar asociados con la susceptibilidad a desarrollar EII, muchos parecen estar implicados en los procesos críticos que determinan cómo el huésped responde a los microorganismos, incluyendo la función de barrera epitelial, cicatrización de heridas, la autofagia, el equilibrio inmunológico, y las respuestas al estrés.^(20, 21) (ver FIG. 1).

El gen NOD2 (por sus siglas en inglés, Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 2), también conocido como CARD15, fue el primero de estos genes en ser identificados y codifica a un receptor intracelular para el peptidoglicano bacteriano muramil dipéptido (MDP, por sus siglas en inglés).^(22, 23) Este descubrimiento y la de otros genes de susceptibilidad al desarrollo de EII (por ejemplo, ATG16L1, IRGM, CARD9 y IL23R) arrojaron luz acerca de la relación fundamental entre la genética del huésped con los microorganismos del intestino, especialmente en relación con la función inmune innata y adaptativa que afectan al ensamblaje de la microbiota intestinal.⁽²¹⁾

Las mutaciones en el gen NOD2 y otros genes que interactúan con el, están implicados como causales de la disbiosis intestinal asociada con la EC, posiblemente a través de una alteración del equilibrio inmune innato y adaptativo, el deterioro de la autofagia, una función defectuosa de las células de Paneth, y trastornos en las funciones no dependientes de MDP.^(24, 25)

Estudios en modelos animales, con defectos en el NOD2, muestran un aumento en la carga de bacterias del tipo de Bacteroides, Firmicutes, y Bacillus en el íleon terminal, así como una disminución de la capacidad para suprimir una especie bacteriana patógena, Helicobacter hepaticus.

Los estudios en humanos también han demostrado que la presencia de un alelo de riesgo del NOD2 (Leu1007fs, R702W, G908R) se asocia con cambios en la composición microbiana, tales como disminución del Clostridium Grupo XIVa y IV y el aumento de Actinobacteria y Proteobacteria, en especímenes quirúrgicos de pacientes con EC y con CU en comparación con los controles.^(26, 27)

Las bacterias intraluminales, a su vez, parecen afectar la expresión génica de NOD2, porque los ratones libres de microorganismos tienen expresión menor de NOD2 en el íleon terminal. La restauración de la flora intestinal de estos ratones con la microbiota intestinal normal recupera la expresión de NOD2.⁽²⁸⁾ Por otro lado, la disbiosis asociada a ratones deficientes en NOD2 parece conferir un riesgo de colitis. Los ratones de tipo silvestre que cohabitan con ratones deficientes en NOD2 desarrollan mayor inflamación en un modelo de colitis inducida químicamente y exhiben una mayor expresión de genes relacionados con la apoptosis, necrosis y la carcinogénesis.⁽²⁹⁾ Estos resultados plantean la posibilidad de que exista transmisión materna de una microbiota que predispone a la EII.

A pesar de que sólo es posible cultivar el 20% al 30% del microbioma intestinal, se ha establecido una asociación entre los cambios en su composición y la EII.⁽³⁰⁾ La mayoría de los expertos ahora reconocen que la disbiosis intestinal o el desequilibrio en las propiedades estructurales y/o funcionales de la microbiota intestinal que afecta la homeostasis huésped-microorganismo, es parte integral de la patogénesis de la EII.^(31, 32)

La evidencia acumulada sugiere que el equilibrio dinámico entre la flora comensal y la respuesta inmune del huésped dentro de la mucosa intestinal desempeñan un papel fundamental tanto en el inicio como en la perpetuación de la EII. Varios estudios realizados en pacientes y modelos animales han demostrado el papel central de las bacterias en el patogénesis de la EII.⁽³³⁾

Muchos estudios han examinado la flora intestinal en segmentos intestinales con y sin actividad en pacientes con EC y CU, y se ha documentado que hay una reducción de la biodiversidad significativa del microbioma fecal en pacientes con EII en comparación a la de controles sanos,⁽³⁴⁾ siendo la microbiota más inestable en pacientes con EII en comparación con la de individuos sanos.⁽³⁵⁾

En el intestino sano, los Firmicutes y Bacteroidetes predominan, y contribuyen a la producción de sustratos metabólicos epiteliales. En contraste, la microbiota de pacientes con EC se caracteriza por una relativa falta de Firmicutes y Bacteroidetes, y una sobre-representación de enterobacterias; Mientras tanto, en la CU se observa una reducción de Clostridium spp. y un aumento en Escherichia coli (E. coli).⁽³⁶⁾

Frank y colaboradores encontraron que los pacientes con EC y CU tuvieron depleción de los miembros de Bacteroidetes y Lachnospiraceae (Clostridia grupo IV y XIVa).⁽³¹⁾ Otros estudios han descrito una disminución de la biodiversidad, con una menor proporción de Firmicutes y un aumento de Gammaproteobacteria y enterobacterias en pacientes con CU y EC.⁽³⁷⁻³⁹⁾ Los pacientes con CU también presentan un aumento de Deltaproteobacteria sulfito-reductores.⁽⁴⁰⁾

El Faecalibacterium prausnitzii es una especie microbiana intestinal común que segrega metabolitos con propiedades antiinflamatorias.^(41, 42) En un estudio, se observó que los pacientes con EC tienden a tener niveles más bajos de F. prausnitzii que los controles sanos. Por otra parte, el agotamiento de esta bacteria fue predictivo de la recurrencia de la enfermedad postoperatoria en pacientes sometidos a resección ileal.⁽⁴³⁾

Un análisis reciente de las bacterias asociadas a la mucosa en biopsias ileales y rectales obtenidos de pacientes con EC pediátrica de diagnóstico reciente que no habían recibido tratamiento, demostró una mayor abundancia en enterobacterias, Pasteurellaceae, Veillonellaceae y Fusobacteriaceae y una disminución de

Erysipelotrichales, Bacteroidales y Clostridiales.⁽⁴⁴⁾

En el colon sano, hay un revestimiento de moco continuo que consta de dos capas: la exterior es una capa débilmente adherente, adecuada para el crecimiento bacteriano; mientras que la interior es una capa fuertemente adherente, normalmente estéril. En pacientes con EII, particularmente con EC, hay un marcado incremento bacteriano en la capa de moco adherente.^(19, 45) En pacientes con EC, se ha documentado un aumento constante de E. Coli en la mucosa y una reducción de Firmicutes. Existe evidencia de un aumento de E. Coli en la mucosa en íleon y colon, y su presencia dentro de los granulomas en pacientes con EC.⁽⁴⁶⁾

Opciones terapéuticas

En la EII, la homeostasis inmune no puede restaurarse fácilmente, debido a defectos inherentes o la incapacidad para atenuar la actividad inmune y corregir la disbiosis intestinal proinflamatoria. Por lo tanto, las intervenciones destinadas a corregir una sólo fase de este círculo vicioso no son tan exitosas.⁽¹⁶⁾

Los antibióticos de amplio espectro, por ejemplo, no han sido útiles en la EII como terapia primaria porque suprimen la restauración de una microbiota diversa normal y tienen poco efecto en mitigar las respuesta inflamatoria o los trastornos inmunes del huésped.⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾

Los probióticos y prebióticos son también de valor limitado debido a que el primero no puede sobrevivir en un ambiente inflamatorio y el segundo requiere de una microbiota diversa normal para mediar sus acciones y que no está presente en el estado inflamatorio. El trasplante de microbiota fecal es teóricamente mejor que los probióticos porque las poblaciones microbianas se ensamblan y se auto-seleccionan en condiciones saludables.

Sin embargo, no es probable que sea eficaz en los casos moderados o graves de EII en ausencia de otras terapias dirigidas contra la respuesta inflamatoria del huésped y la disregulación inmune.⁽⁵¹⁾

CONCLUSIONES

Actualmente se cree que la EII es el resultado de un defecto en la protección inmune innata contra la microbiota intestinal combinado con una respuesta inmune adaptativa inapropiadamente regulada. Los avances tecnológicos que ahora permiten una caracterización más completa de las comunidades microbianas complejas, junto con estudios recientes que muestran el impacto de la dieta en el microbioma intestinal, proporcionan una sólida justificación para una mayor investigación de la relación entre la dieta, el microbioma intestinal, y el desarrollo de la EII (ver FIG. 2). Los resultados de estos estudios no sólo pueden proporcionar pistas importantes sobre la creciente incidencia de la EII, la agrupación geográfica en los países industrializados, y la asociación con una dieta “occidentalizada”, pero también pueden proporcionar conocimientos sobre la mecánica de las intervenciones dietéticas que actualmente se utilizan y que son aparentemente eficaces en la gestión de la EII.

Aunque hemos estado viviendo y evolucionando con nuestros simbiosis microbianos durante la evolución humana, sólo hemos sido conscientes de su existencia en fecha reciente, y la diversidad genética y funcional de nuestro llamado “segundo genoma” sólo se ha hecho evidente en las últimas décadas. También en los últimos decenios la incidencia de EII y otras condiciones autoinmunes y autoinflamatorias ha aumentado dramáticamente y el rápido crecimiento de estas enfermedades ha sido vinculado a los cambios tanto en el elemento taxonómico y el potencial funcional de la microbiota.⁽⁵³⁻⁵⁶⁾

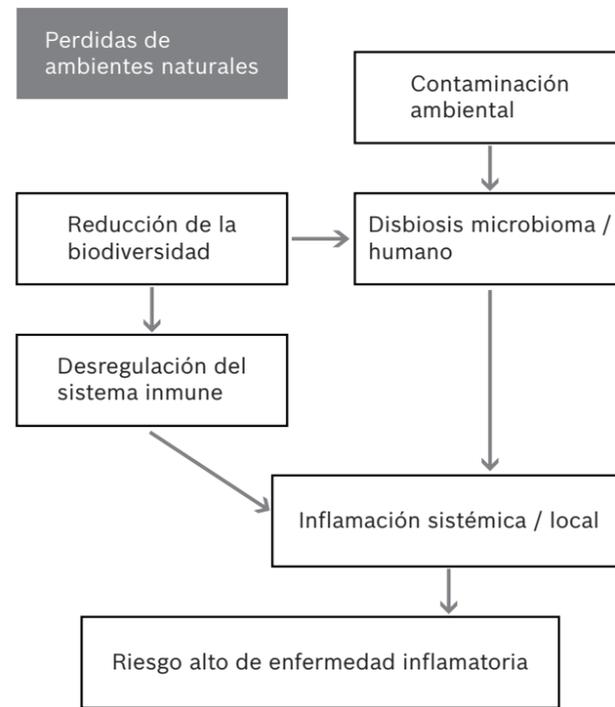


FIG. 1 Relación de la disbiosis microbioma/humano

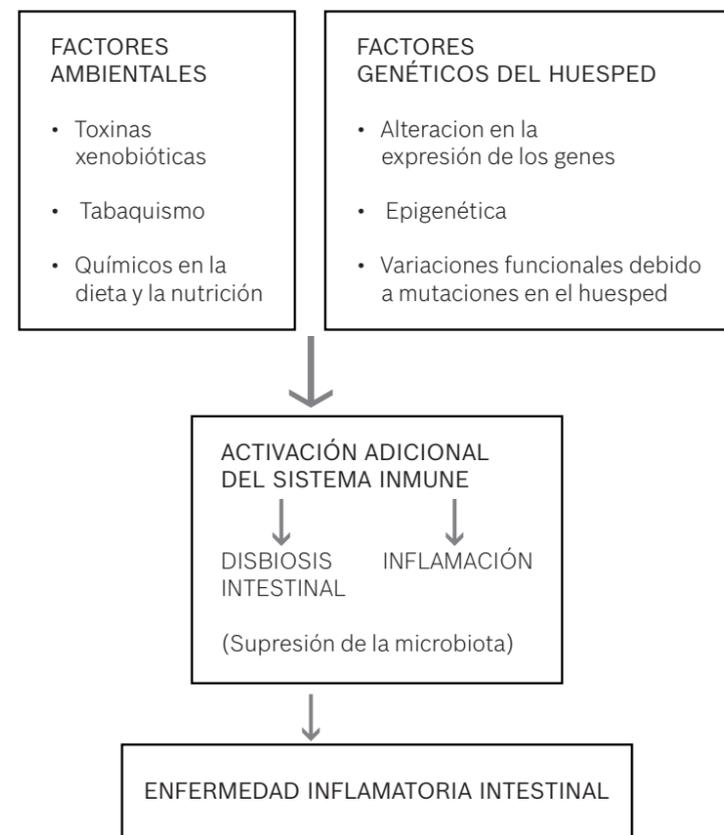


FIG. 2 Factores relacionados con la enfermedad inflamatoria intestinal

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Roque M, Gabriel R, Pajares JM. Proton pump inhibitors versus H2-antagonists: a metaanalysis of their efficacy in treating bleeding peptic ulcer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:917-926.
- Gisbert JP, Khorrami S, Calvet X, Gabriel R, Carballo F, Pajares JM. Meta-analysis: proton pump inhibitors vs. H2-receptor antagonists—their efficacy with antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;18:757-766.
- DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:190-200.
- Lanza FL, Chan FK, Quigley EM. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complications. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104:728-738.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III consensus report. *Gut.* 2007;56:772-781.
- Metz D. Proton pump inhibitor therapy: safety issues. In: Howden CW, ed. *Advances in digestive disease.* Bethesda, MD: AGA Institute Press; 2007:3-14.
- Dharmarajan TS, Kanagala MR, Murakonda P, Lebelt AS, Norkus EP. Do acid-lowering agents affect vitamin B12 status in older adults? *J Am Med Dir Assoc.* 2008;9:162-167.
- Howden CW. Vitamin B12 levels during prolonged treatment with proton pump inhibitors. *J Clin Gastroenterol.* 2000;30: 29-33.
- McColl KE. Effect of proton pump inhibitors on vitamins and iron. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:S5-S9.
- Doornebal J, Bijlsma R, Brouwer RM. An unknown but potentially serious side effect of proton pump inhibitors: hypomagnesaemia. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2009;153:A711.
- Kuipers MT, Thang HD, Arntzenius AB. Hypomagnesaemia due to use of proton pump inhibitors—a review. *Neth J Med.* 2009;67:169-172.
- Mackay JD, Bladon PT. Hypomagnesaemia due to proton-pump inhibitor therapy: a clinical case series. *QJM.* 2010;103: 387-395.
- Targownik LE, Lix LM, Leung S, Leslie WD. Proton-pump inhibitor use is not associated with osteoporosis or accelerated bone mineral density loss. *Gastroenterology.* 2010;138:896-904.
- O'Connell MB, Madden DM, Murray AM, Heaney RP, Kerzner LJ. Effects of proton pump inhibitors on calcium carbonate absorption in women: a randomized crossover trial. *Am J Med.* 2005;118:778-781.
- Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA.* 2006; 296:2947-2953.
- Corley DA, Kubo A, Zhao W, Quesenberry C. Proton pump inhibitors and histamine-2 receptor antagonists are associated with hip fractures among at-risk patients. *Gastroenterology.* 2010;139:93-101.
- Laheij RJ, Sturkenboom MC, Hassing RJ, Dieleman J, Stricker BH, Jansen JB. Risk of community-acquired pneumonia and use of gastric acid-suppressive drugs. *JAMA.* 2004;292:1955-1960.
- Sanduleanu S, Jonkers D, De Bruine A, Hameeteman W, Stockbrugger RW. Non-*Helicobacter pylori* bacterial flora during acid-suppressive therapy: differential findings in gastric juice and gastric mucosa. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15: 379-388.
- Theisen J, Nehra D, Citron D, et al. Suppression of gastric acid secretion in patients with gastroesophageal reflux disease results in gastric bacterial overgrowth and deconjugation of bile acids. *J Gastrointest Surg.* 2000;4:50-54.
- Gau J. Does Gastric Acid-Suppressive Therapy Increase the Risk of Pneumonia in Older Adults? Presented at AGS Meeting; 2007.
- Sarkar M, Hennessy S, Yang YX. Proton-pump inhibitor use and the risk for community-acquired pneumonia. *Ann Intern Med.* 2008;149:391-398.

22. Dublin S, Walker RL, Jackson ML, Nelson JC, Weiss NS, Jackson LA. Use of proton pump inhibitors and H2 blockers and risk of pneumonia in older adults: a population-based case-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2010;19:792–802.
23. Howden CW, Hunt RH. Relationship between gastric secretion and infection. *Gut.* 1987;28:96–107.
24. Gray JD, Shiner M. Influence of gastric pH on gastric and jejunal flora. *Gut.* 1967;8:574–581.
25. Wilton LV, Key C, Shakir SA. The pharmacovigilance of pantoprazole: the results of post-marketing surveillance on 11 541 patients in England. *Drug Saf.* 2003;26:121–132.
26. Martin RM, Dunn NR, Freemantle S, Shakir S. The rates of common adverse events reported during treatment with proton pump inhibitors used in general practice in England: cohort studies. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;50:366–372.
27. Claessens AA, Heerdink ER, van Eijk JT, Lamers CB, Leufkens HG. Characteristics of diarrhoea in 10, 008 users of lansoprazole in daily practice: which co-factors contribute? *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11:703–708.
28. Pounder R, Smith J. Drug-induced changes of plasma gastrin concentration. *Gastroenterol Clin North Am.* 1990;19:141–153.
29. Kuipers EJ. Proton pump inhibitors and gastric neoplasia. *Gut.* 2006;55:1217–1221.
30. McCarthy DM, McLaughlin T, Yazdani C, El Serag HB, Griffis DL. Effects of co-therapy with early proton pump inhibitors (PPIs) on the occurrence of side effects of other drugs with potential for interaction with PPIs: a cohort study. *Gastroenterology.* 2002;122(4)(Suppl. 1):A210 (abstract S1345).
31. Labenz J, Petersen KU, Rosch W, Koelz HR. A summary of Food and Drug Administration-reported adverse events and drug interactions occurring during therapy with omeprazole, lansoprazole and pantoprazole. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:1015–1019.
32. Alkhatib AA, Elkhatib FA, Khatib OF. Gastric acid-reducing medications and clopidogrel: what are the latest FDA recommendations? *Am J Gastroenterol.* 2010;105:1211.
33. Ho PM, Maddox TM, Wang L, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *JAMA.* 2009;301: 937–944.
34. Stockl KM, Le L, Zakharyan A, et al. Risk of rehospitalization for patients using clopidogrel with a proton pump inhibitor. *Arch Intern Med.* 2010;170:704–710.
35. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med.* 2009;360:354–362.

Utilidad de la videocápsula endoscópica (VCE) y enteroscopia asistida por dispositivos (EAD) en Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII)

Dra. María Teresa Galiano, MD

Gastroenteróloga, Clínica de Marly en Bogotá Colombia

Expresidenta de la Asociación Colombiana de Gastroenterología

INTRODUCCIÓN

No hay un examen único que sea diagnóstico de oro en la enfermedad de Crohn. El diagnóstico se basa en una constelación de hallazgos: historia clínica y examen físico, laboratorios, exámenes radiológicos, endoscópicos e histopatología. La mayoría de los pacientes diagnosticados con la enfermedad de Crohn tienen compromiso del intestino delgado. La colonoscopia con visualización del íleon terminal puede no detectar el compromiso de la enfermedad localizada proximalmente debido a su presentación con un patrón en parches.

La evaluación completa del intestino delgado es necesaria para realizar un diagnóstico definitivo de la enfermedad de Crohn, determinar la extensión y la severidad de la enfermedad y la actividad basal de esta para realizar el monitoreo de la misma.

OBJETIVO

Revisar el papel de la video-cápsula endoscópica (VCE) en las diferentes situaciones clínicas de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal EII:

- Sospecha de EII
- EII establecida
- EII no clasificada
- Colitis ulcerativa (incluida anastomosis ilio-anal)
- Complicaciones del uso de la VCE en EII

Video-cápsula endoscópica de intestino delgado (VCEID) en pacientes con sospecha de Enfermedad de Crohn (EC)

La sospecha de enfermedad de Crohn de intestino delgado es la segunda indicación para la utilización de la video-cápsula endoscópica de intestino delgado después del estudio del sangrado gastrointestinal oscuro; y, en el estudio del sangrado gastrointestinal oscuro, ya sea oculto o manifiesto, los hallazgos inflamatorios han sido informados hasta en un 35%¹.

El rendimiento de la video-cápsula endoscópica ha sido comparado con otras modalidades diagnósticas en la sospecha de la enfermedad de Crohn. El meta-análisis de Dionisio² mostró un rendimiento diagnóstico significativamente superior de la video-cápsula endoscópica en los pacientes con sospecha de EC comparándola con el tránsito intestinal, el enterotac y la colonoscopia con ileoscopia; y un rendimiento similar al compararla con la entero-resonancia. Estudios recientes han demostrado la superioridad del rendimiento diagnóstico de la video-cápsula endoscópica frente a la entero-resonancia³. Los hallazgos en este meta-análisis soportan el hecho de que la VCE es un dispositivo de diagnóstico de primera línea en los pacientes con sospecha de EC de intestino delgado particularmente cuando la ileocolonoscopy no es exitosa o no es diagnóstica. El incremento en el rendimiento no

¹María Teresa Galiano de Sánchez, MD, Federico Sánchez Arciniegas, MD, Luis Fernando Pineda Ovalle, MD. Experiencia clínica del uso de la videocápsula endoscópica en el diagnóstico de patología del intestino delgado. *Revista Colombiana de Gastroenterología;* 24(1):17-25.

²P. M. Dionisio, S. R. Gurudu, J. A. Leighton et al., "Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis" *American Journal of Gastroenterology,* 105(6): 1240-1248, 2010.

³S. K. Golder, A. G. Schreyer, E. Endlicher et al., "Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease" *International Journal of Colorectal Disease,* 21(2): 97-104, 2006

es sinónimo de seguridad diagnóstica. El alto rendimiento diagnóstico podría incrementar verdaderos y falsos positivos particularmente en las condiciones clínicas inflamatorias. La VCE tiene una alta sensibilidad diagnóstica en las enfermedades o condiciones inflamatorias del intestino delgado pero tiene una muy baja especificidad diagnóstica⁴ siendo muy difícil determinar la causa de una condición inflamatoria en ausencia de histología, por lo cual, para aumentar su especificidad es importante complementar sus hallazgos con la historia clínica que sugiera EII y, con otros estudios de laboratorio como marcadores inflamatorios o radiológicos como entero-resonancia.

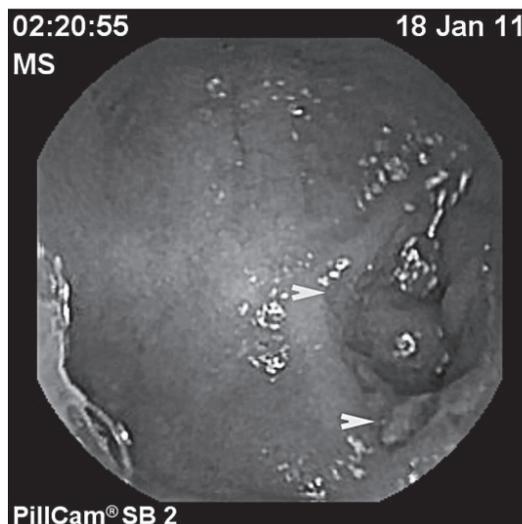
Dentro de las lesiones inflamatorias a considerar como diagnóstico diferencial, la más importante es la enteropatía por anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) debido a la alta frecuencia de lesiones del intestino delgado en personas que utilizan AINEs, 75% de ellas presentarán lesiones después de dos semanas de ingesta^{5,6}.

Es importante recordar que más del 13% de las personas asintomáticas normales presentan lesiones inflamatorias en el intestino delgado en VCE cuyo significado se desconoce. Es decir, que la definición de la normalidad en la mucosa del intestino delgado en relación a hallazgos inflamatorios no es clara.

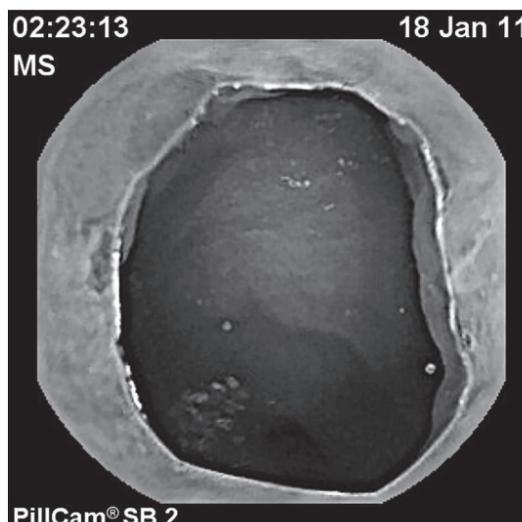
El espectro de los hallazgos inflamatorios en VCE (ver FIG.ura 1) es muy similar en todas las condiciones inflamatorias. Para poder establecer especificidad de estos hallazgos es imperativa la historia clínica del paciente, especialmente el antecedente de la ingesta de medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs). Las lesiones detectadas por VCE no son específicas y no son suficientes para realizar diagnóstico de EC. El antecedente de

ingesta de AINEs es crucial para la interpretación de las imágenes.

FIG. 1: Imagen de hallazgos de videocápsula endoscópica en EII



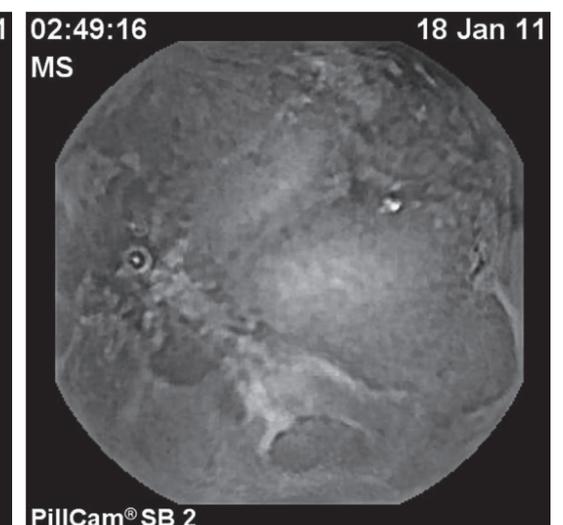
Estenosis y úlceras



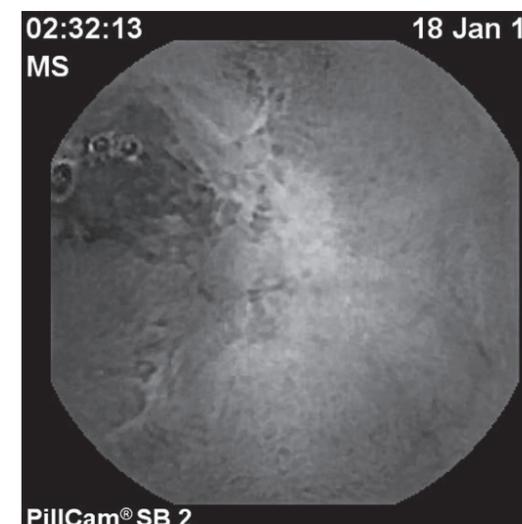
Estenosis circunferencial



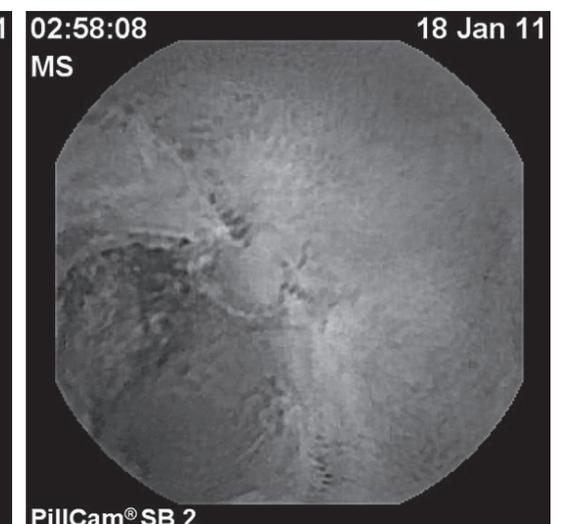
Úlceras



Úlceras



Úlceras y estenosis



Úlceras y estenosis

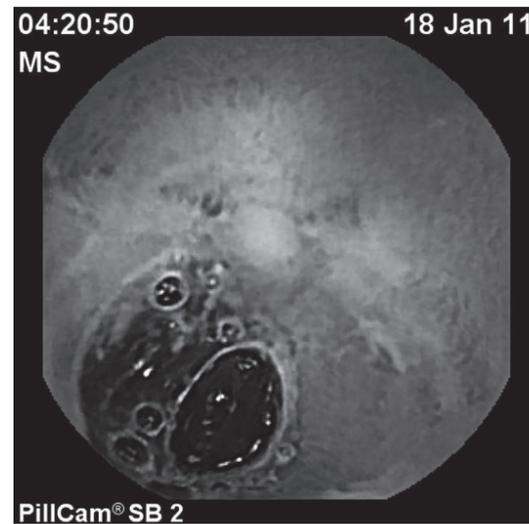


Úlceras y estenosis



Úlceras y estenosis

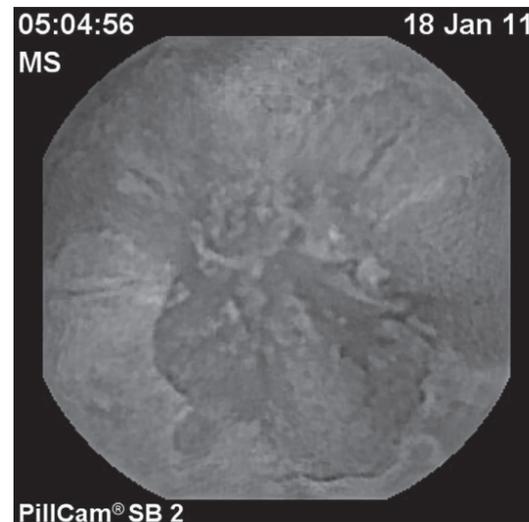
⁴A. Bourreille, A. Ignjatovic, L. Aabakken et al. "Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus" *Endoscopy*, 41(7): 618-637, 2009. P. M. Dionisio, S. R. Gurudu, J. A. Leighton et al., "Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis" *American Journal of Gastroenterology*, 105(6): 1240-1248, 2010.
⁵L. Maiden, B. Jodleifsson, A. Seigal et al., "Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase- Selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study" *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(9): 104-1045, 2007
⁶D. Y. Graham, A. R. Opekun, F. F. Willingham, and W. A. Qureshi, "Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users" *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 3(1): 55-59, 2005



Úlceras y estenosis



Úlceras y estenosis



Úlceras y estenosis

Fuente: Captura en práctica personal.
 Descripción: Paciente de 56 años de edad, sexo femenino quien consulta por presentar anemia ferropénica, y sangre oculta en heces positiva de seis años de evolución. Estudios de endoscopia digestiva alta con biopsias del duodeno normal y colonoscopia con ileoscopia normal, estudios realizados en dos oportunidades. Con diagnóstico de Sangrado Gastro-Intestinal Oscuro Oculto (SGIOO) se solicita Video-Cápsula Endoscópica (VCE) con los siguientes hallazgos a nivel de intestino delgado: Hallazgos compatibles con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Enfermedad de Crohn, PCR y VSG elevadas, se inicia tratamiento con terapia inmunomoduladora y biológica con respuesta clínica adecuada de la anemia y de los marcadores inflamatorios.

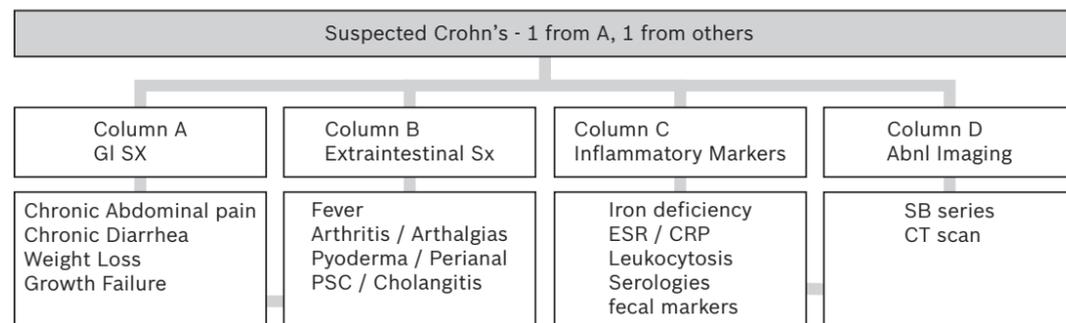


TABLA 1. Las enfermedades inflamatorias del intestino delgado son muchas y presentan lesiones similares en VCE.

Fuente: ICCE criteria for suspected Crohn's disease. Endoscopy 2007

Para mejorar la seguridad diagnóstica de la VCE en los pacientes con sospecha de la EC debemos seleccionar adecuadamente el paciente a quien le vamos a realizar este examen basándonos en una historia clínica que sugiera EII, es decir; síntomas de dolor abdominal crónico, diarrea crónica, pérdida de peso, retardo en el crecimiento, anemia ferropénica, síntomas extraintestinales como fiebre, artritis, altragias, bioderma, compromiso perianal, colangitis esclerosante, marcadores inflamatorios tales como deficiencia de hierro, aumento de la velocidad de sedimentación, aumento de la PCR, leucocitosis, marcadores serológicos y fecales, estudios de imagenología anormales que complementan e incrementan la seguridad diagnóstica de los resultados de VCE en este grupo de población.

ECCO Statement 2013⁷

En pacientes con sospecha de EC e ileocolonoscopia negativa la cápsula endoscópica puede ser la modalidad de diagnóstico inicial para la evaluación del intestino delgado, en ausencia de síntomas obstructivos o estenosis conocida. En pacientes con características obstructivas o estenosis conocida, la modalidad de imágenes cross-seccionales como la enterografía con resonancia magnética (MR) o la enterografía con tomografía computarizada (CT) deberían ser el método elegido. [EL2] [Resultado de la votación: 93% en acuerdo].

ECCO Statement 2013- B⁸

La cápsula endoscópica tiene un alto valor negativo predictivo para la EC en el intestino delgado [EL 4]. [Resultado de la votación: 100% en acuerdo].

ECCO Statement 2013- C⁹

La diferenciación endoscópica de la EC en el intestino delgado de otras lesiones inducidas por fármacos u otras enferme-

dades es poco fiable [EL3]. Las drogas antiinflamatorias no esteroideas deben ser retiradas al menos 4 semanas previas a la realización de la cápsula endoscópica por sospecha de EC [EL4] [Resultados de la votación: 100% en acuerdo].

ECCO Statement D¹⁰

La probabilidad pre-test de detectar la EC con la cápsula endoscópica puede ser mejorada con la selección de pacientes basada en características adicionales más allá de los síntomas, como manifestaciones extraintestinales típicas, marcadores inflamatorios y/o calproteín fecales [EL3] [Resultado de la votación: 100% en acuerdo].

VIDEO-CÁPSULA ENDOSCÓPICA DE INTESTINO DELGADO (VCEID) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN (EC) ESTABLECIDA

Los meta-análisis de Triester¹¹ y Dionisio¹² demostraron también la superioridad diagnóstica de la VCE frente a los estudios de tránsito intestinal, entero-tac, enteroscopia de empuje y rendimientos diagnósticos similares a la ileocolonoscopia y a la entero-resonancia. Sin embargo la pregunta es cómo impacta la utilización de la VCE en el manejo de los pacientes con EC establecida. Probablemente pueda ser utilizada para evaluar el dolor abdominal y la anemia inexplicables y monitorear la cicatrización de la mucosa después del tratamiento; guiar el tratamiento y realizar un mapa de la extensión de la enfermedad. Se requieren estudios que concluyan y demuestren la utilidad del examen en este grupo de pacientes ya que es también la patología de intestino delgado que presenta la retención de la cápsula endoscópica de manera más frecuente.

⁷Vito Annese et al. ECCO. CONSENSUS/GUIDELINES 2013

⁸Vito Annese et al. ECCO. CONSENSUS/GUIDELINES 2013

⁹Vito Annese et al. ECCO. CONSENSUS/GUIDELINES 2013

¹⁰Vito Annese et al. ECCO. CONSENSUS/GUIDELINES 2013

¹¹S. L. Triester, J. A. Leighton, G. I. Leontiadis et al., "A metaanalysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease" American Journal of Gastroenterology, 101(5): 954-964, 2006

¹²P. M. Dionisio, S. R. Gurudu, J. A. Leighton et al., "Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis" American Journal of Gastroenterology, 105(6): 1240-1248, 2010

ECCO Statement E¹³

Imágenes cros-seccionales como la enterografía con MR o la enterografía con CT son usualmente preferibles a la cápsula endoscópica en pacientes con EC establecida ya que estas pueden identificar lesiones obstructivas, evaluar la naturaleza transmural de la enfermedad y su distribución anatómica así como la presencia de enfermedad extraluminal [EL2] [Resultado de la votación: 93% en acuerdo].

ECCO Statement F¹⁴

El rol de la cápsula endoscópica en pacientes con EC establecida debería enfocarse en pacientes con deficiencia inexplicable de hierro o con sangrado oscuro, o, en aquellos con síntomas inexplicables cuando otras investigaciones son inconclusas [EL 5] [Resultado de la votación: 100% en acuerdo].

SISTEMAS DE MEDICIÓN PARA VIDEO-CÁPSULA ENDOSCÓPICA DE INTESTINO DELGADO (VCEID) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN (EC) ESTABLECIDA.

Los criterios diagnósticos de los hallazgos endoscópicos en VCE del intestino delgado han sido muy variables y no unificados en los diferentes trabajos publicados; siendo de mayor utilización los Criterios de Mow¹⁵ en los cuales se considera diagnóstico de EC la presencia de úlceras difusas o múltiples (mayores de tres), razón por la cual se han desarrollado sistemas de medición de los hallazgos endoscópicos de la VCE dentro de los cuales están el Score de Lewis^{16,17} incorporado al Sistema Given y el Índice de actividad en Enfermedad de Crohn y Cápsula Endoscópica CECDAI, escrito por Niv y validado recientemente¹⁸.

FIG. 2. Score de Lewis

Table 11.2 Lewis Score (adapted from Gralnek et al.).

PARAMETERS	NUMBER	LONGITUDINAL EXTENT	DESCRIPTOR
Villous appearance	Normal - 0	Short segment - 8	Single - 1
(worse - affected tertile)	Oedematous - 1	Long segment - 12	Patchy - 14
	Whole tertile - 20		Diffuse - 17
Ulcer	None - 0	Short segment - 5	b1/4 - 9
(worse - affected tertile)	Single - 3	Long segment - 10	1/4 - 1/2 - 12
	Few - 3	Whole tertile - 15	N1/2 - 18
	Multiple - 10		
Stenosis	None - 0	Ulcerated - 24	Traversed - 7
(whole study)	Single - 14	Non - ulcerated - 2	Not traversed - 10
	Multiple - 20		

LEWIS SCORE = Score of the worst affected tertile [(villous parameter x extent x descriptor) + (ulcer number x extent x size)] + Stenosis. Score (number x ulcerated x traversed). Longitudinal extent: Short segment: b10% of the tertile; Long segment: 11% to 50% of the tertile; Whole tertile: N50% of the tertile. Ulcer number: Single: 1; Few: 2-7; Multiple: ≥ 8. Ulcer descriptor (size) is determined by how much of the capsule picture is filled by the largest ulcer.

Fuente: Vito Annese et al. ECCO. CONSENSUS/GUIDELINES 2013

¹³Vito Annese et al. ECCO. CONSENSUS/GUIDELINES 2013

¹⁴Vito Annese et al. ECCO. CONSENSUS/GUIDELINES 2013

¹⁵W. S. Mow, S. K. Lo, S. R. Targan et al., "Initial experience with wireless capsule enteroscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease" *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2(1): 31-40, 2004

¹⁶B. S. Lewis, "Expanding role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease" *World Journal of Gastroenterology*, 14(26): 4137-4141, 2008

¹⁷B. Rosa, M. J. Moreira, A. Rebelo, and J. Cotter, "Lewis Score: a useful clinical tool for patients with suspected Crohn's Disease submitted to capsule endoscopy" *Journal of Crohn's and Colitis*, 6(6): 692-697, 2012

¹⁸Vito Annese et al. ECCO. CONSENSUS/GUIDELINES 2013

FIG. 3. Score de Lewis

Table 11.1 Capsule Endoscopy Crohn's Disease Activity Index (adapted from Niv Y et al.).

A. Inflammation score
0 = None
1 = Mild to moderate edema / hyperemia / denudation
2 = Severe edema / hyperemia / denudation
3 = Bleeding, exudate, aphthae, erosion, small ulcer (b 0,5 cm)
4 = Moderate ulcer (0.5 - 2 cm), pseudopolyp
5 = Large ulcer (N2 cm)
B. Extent of disease score
0 = No disease
1 = Focal disease (single segment)
2 = Patchy disease (2 - 3 segments)
3 = Diffuse disease (more than 3 segments)
B. Stricture score
0 = None
1 = Single - passed
2 = Multiple - passed
3 = Obstruction (non - passage)
CECDAI = proximal ([A1 x B1] + C1) + distal ([A2 x B2] + C2)

Fuente: Vito Annese et al. ECCO. CONSENSUS/GUIDELINES 2013

VIDEO-CÁPSULA ENDOSCÓPICA DE INTESTINO DELGADO (VCEID) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN (EC) – SITUACIONES ESPECIALES

VIDEO-CÁPSULA ENDOSCÓPICA DE INTESTINO DELGADO (VCEID) EN PACIENTES CON EII COLÓNICA NO CLASIFICADA.

Hasta un 10% de los pacientes con EII que afecta el colon puede ser imposible distinguir entre la EC y la colitis ulcerativa después de una ileocolonoscopia. Por tanto, la VCE puede ser importante para establecer un diagnóstico definitivo en estos pacientes. La VCE ha mostrado lesiones en el intestino delgado compatibles con la EC entre un 17% y un 70% de los pacientes con EII no clasificada. Una VCE negativa no excluye un diagnóstico futuro de la EC¹⁹.

¹⁹ Bourreille A, et al. Gut 2006

²⁰A. Bourreille, M. Jarry, P. N. D'Halluin et al., "Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a prospective study," *Gut*, 55(7): 978-983, 2006

²¹B. V. Pons, P. Nos, G. Bastida et al., "Evaluation of postsurgical recurrence in Crohn's disease: a new indication for capsule endoscopy?" *Gastrointestinal Endoscopy*, 66(3): 533-540, 2007

Video-cápsula endoscópica de intestino delgado (VCEID) en pacientes con EII después de cirugía^{20,21}

El diagnóstico de recurrencia después de cirugía se realiza con ileocolonoscopia utilizando la clasificación de Rutgeerts que nos permite predecir la recaída sintomática de la enfermedad. La VCE ha sido comparada con la ileocolonoscopia y permite detectar lesiones proximales a las alcanzadas con la colonoscopia en dos tercios del total de pacientes. La relevancia clínica de estos hallazgos se desconoce.

En recurrencia postoperatoria la VCE debe considerarse únicamente si la ileocolonoscopia está contraindicada o no es exitosa. La VCE puede identificar lesiones en el intestino delgado que no han sido identificadas por la ileocolonoscopia después de resección ileocolónica.

VIDEO-CÁPSULA ENDOSCÓPICA DE INTESTINO DELGADO (VCEID) EN PACIENTES CON EII ANTES DE CIRUGÍA²²

No hay asociación estadística entre los resultados de la VCE pre-operatoria y el pronóstico después de cirugía en los pacientes con colitis ulcerativa o colitis no clasificada. Parece que hay poco valor en la evaluación pre-operatoria con VCE de estos pacientes.

VIDEO-CÁPSULA ENDOSCÓPICA DE INTESTINO DELGADO (VCEID) Y DE COLON EN PACIENTES CON COLITIS ULCERATIVA

ECCO Statement²³

Hasta la fecha no hay evidencia suficiente para el uso de cápsula endoscópica en el trabajo de diagnóstico o en el de vigilancia de pacientes con colitis ulcerativa [EL5] [Resultado de la votación: 100% en acuerdo].

COMPLICACIONES DE LA VIDEO-CÁPSULA ENDOSCÓPICA DE INTESTINO DELGADO (VCEID) EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Nuestro objetivo debe ser siempre realizar exámenes sólo cuando se espera que estos provean datos importantes para el manejo de la enfermedad de nuestros pacientes. Debemos escoger aquellos exámenes con el mejor perfil de seguridad y rendimiento diagnóstico. Al utilizar la VCE en la EII especialmente en el grupo de pacientes con EC establecida con compromiso de intestino delgado tenemos que tener

en cuenta la posibilidad de retención²⁴ de la cápsula que en este grupo tiene porcentajes informados de hasta un 13% de los pacientes. Por tal razón la utilización de la cápsula de patencia previa a la realización de la VCE es de gran ayuda. Así mismo la realización de estudios radiológicos multicortes como la enterorresonancia que nos permitan identificar lesiones estenosantes que contraindiquen la realización de este examen. Es decir, debemos analizar siempre los beneficios frente a los potenciales riesgos.

Enteroscopia asistida por dispositivos (EAD) en EII

La enteroscopia asistida por dispositivos, por su naturaleza invasiva y potencial riesgo de complicaciones, está indicada en los pacientes con sospecha diagnóstica de Enfermedad de Crohn cuando necesitamos histología para aclarar la causa de las lesiones inflamatorias y cuando los hallazgos impactan el manejo terapéutico de este grupo de pacientes^{25,26,27}. El impacto clínico en la Enfermedad de Crohn basado en los hallazgos positivos de la enteroscopia asistida por dispositivos ha sido probado en ensayos prospectivos^{28,29,30}. El tratamiento de las estenosis relacionadas con Enfermedad de Crohn en manos experimentadas es seguro y efectivo^{31,32}. Las estenosis recomendables para dilatar son las menores de 4cm, no inflamatorias y no anguladas.

ECCO Statement

En pacientes con endoscopia negativa y sospecha de Enfermedad de Crohn en resonancia magnética o en cápsula endoscópica, la enteroscopia asistida por dispo-

sitivo puede ser realizada si el diagnóstico necesita ser confirmado endoscópica e histológicamente [EL 3] [Resultado de la votación: 100% en acuerdo].

ECCO Statement

La enteroscopia asistida por dispositivo puede ser realizada por manos expertas si la terapia endoscópica está indicada, incluyendo dilatación de estenosis, retiro de cápsula impactada, tratamiento de sangrado [EL 4] [Resultado de la votación: 100% en acuerdo].

ECCO Statement

La dilatación de estenosis en Enfermedad de Crohn por manos expertas es una alternativa segura y efectiva a la cirugía y debe ser considerada antes de cirugía en pacientes seleccionados [EL2]. Los mejores resultados son obtenidos en estenosis cortas (menor de 4cm) y estenosis anatómicas [EL2]. La posibilidad de una estenosis maligna debe ser descartada [EL3] [Resultado de la votación: 100% en acuerdo] [Resultado de la votación: 100% en acuerdo].

CONCLUSIONES

La VCE es un buen método para evaluar el intestino delgado en la EII mejorando el diagnóstico, la clasificación, guiando la terapia e impactando en el pronóstico de nuestros pacientes. Sin embargo necesitamos estudios prospectivos que nos ayuden a aumentar la especificidad de los hallazgos inflamatorios de la VCE y estudios que nos demuestren el impacto de la utilización de ésta en el manejo de los pacientes con la EC establecida, especialmente su papel en el monitoreo de la respuesta a los medicamentos.

La EAD en pacientes con sospecha de Enfermedad de Crohn nos permite la realización de biopsias dándole especificidad a los hallazgos inflamatorios, lo cual impacta el manejo clínico de este grupo de pacientes y puede ser utilizada en el seguimiento de la EII establecida para guiar el manejo terapéutico. La EAD terapéutica con la dilatación de las estenosis ocupa un lugar muy importante en el tratamiento de la EII.

²²Vito Annese et al. ECCO. CONSENSUS/GUIDELINES 2013

²³Vito Annese et al. ECCO. CONSENSUS/GUIDELINES 2013

²⁴A. S. Cheifetz, A. A. Kornbluth, P. Legnani et al., "The risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease" American Journal of Gastroenterology, 101(10): 2218-2222, 2006

²⁵de Ridder L, Mensink PB, Lequin MH, Aktas H, de Krijger RR, van der Woude CJ, et al. Single-balloon enteroscopy, magnetic resonance enterography, and abdominal US useful for evaluation of small-bowel disease in children with (suspected) Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2012;75:87-94.

²⁶Heine GD, Hadithi M, Groenen MJ, Kuipers EJ, Jacobs MA, Mulder CJ. Double-balloon enteroscopy: indications, diagnostic yield, and complications in a series of 275 patients with suspected small-bowel disease. *Endoscopy* 2006;38:42-8.

²⁷Manes G, Imbesi V, Ardizzone S, Cassinotti A, Pallotta S, Porro GB. Use of double-balloon enteroscopy in the management of patients with Crohn's disease: feasibility and diagnostic yield in a high-volume centre for inflammatory bowel disease. *Surg Endosc* 2009;23:2790-5.

²⁸Mensink PB, Groenen MJ, van Buuren HR, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Double-balloon enteroscopy in Crohn's disease patients suspected of small bowel activity: findings and clinical impact. *J Gastroenterol* 2009;44:271-6.

²⁹Mensink PB, Aktas H, Zelinkova Z, West RL, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Impact of double-balloon enteroscopy findings on the management of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:483-9.

³⁰Di Nardo G, Oliva S, Aloia M, Rossi P, Casciani E, Masselli G, et al. Usefulness of single-balloon enteroscopy in pediatric Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2012;75:80-6.

³¹Pohl J, May A, Nachbar L, Ell C. Diagnostic and therapeutic yield of push-and-pull enteroscopy for symptomatic small bowel Crohn's disease strictures. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:529-34.

³²Despott EJ, Gupta A, Burling D, Tripoli E, Konieczko K, Hart A, et al. Effective dilation of small-bowel strictures by doubleballoon enteroscopy in patients with symptomatic Crohn's disease (with video). *Gastrointest Endosc* 2009;70:1030-6.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. A. Bourreille, A. Ignjatovic, L. Aabakken et al. "Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus" *Endoscopy*, 41(7): 618-637, 2009
2. A. Bourreille, M. Jarry, P. N. D'Halluin et al., "Wireless capsule endoscopy versus ileocolonoscopy for the diagnosis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a prospective study" *Gut*, 55(7): 978-983, 2006
3. A. Kornbluth, J. F. Colombel, J. A. Leighton, and E. Lo4us, "ICCE consensus for inflammatory bowel disease" *Endoscopy*, 37(10): 1051-1054, 2005
4. A. S. Cheifetz, A. A. Kornbluth, P. Legnani et al., "The risk of retention of the capsule endoscope in patients with known or suspected Crohn's disease" *American Journal of Gastroenterology*, 101(10): 2218-2222, 2006
5. B. Rosa, M. J. Moreira, A. Rebelo, and J. Cotter, "Lewis Score: a useful clinical tool for patients with suspected Crohn's Disease submitted to capsule endoscopy" *Journal of Crohn's and Colitis*, 6(6): 692-697, 2012
6. B. S. Lewis, "Expanding role of capsule endoscopy in inflammatory bowel disease" *World Journal of Gastroenterology*, 14(26): 4137-4141, 2008
7. B. V. Pons, P. Nos, G. Bastida et al., "Evaluation of postsurgical recurrence in Crohn's disease: a new indication for capsule endoscopy?" *Gastrointestinal Endoscopy*, 66(3): 533-540, 2007
8. D. Y. Graham, A. R. Opekun, F. F. Willingham, and W. A. Qureshi, "Visible small-intestinal mucosal injury in chronic NSAID users" *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 3(1): 55-59, 2005
9. de Ridder L, Mensink PB, Lequin MH, Aktas H, de Krijger RR, van der Woude CJ, et al. Single-balloon enteroscopy, magnetic resonance enterography, and abdominal US useful for evaluation of small-bowel disease in children with (suspected) Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2012;75:87-94.
10. Despott EJ, Gupta A, Burling D, Tripoli E, Konieczko K, Hart A, et al. Effective dilation of small-bowel strictures by doubleballoon enteroscopy in patients with symptomatic Crohn's disease (with video). *Gastrointest Endosc* 2009;70:1030-6.
11. Di Nardo G, Oliva S, Aloï M, Rossi P, Casciani E, Masselli G, et al. Usefulness of single-balloon enteroscopy in pediatric Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 2012;75:80-6.
12. Heine GD, Hadithi M, Groenen MJ, Kuipers EJ, Jacobs MA, Mulder CJ. Double-balloon enteroscopy: indications, diagnostic yield, and complications in a series of 275 patients with suspected small-bowel disease. *Endoscopy* 2006;38:42-8.
13. K. Mergener, T. Ponchon, I. Gralnek et al., "Literature review and recommendations for clinical application of small-bowel capsule endoscopy, based on a panel discussion by international experts" *Endoscopy*, 39(10): 895-909, 2007
14. L. Maiden, B. Jodleifsson, A. Seigal et al., "Long-term effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase- Selective agents on the small bowel: a cross-sectional capsule enteroscopy study" *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 5(9): 104-1045, 2007
15. Manes G, Imbesi V, Ardizzone S, Cassinotti A, Pallotta S, Porro GB. Use of double-balloon enteroscopy in the management of patients with Crohn's disease: feasibility and diagnostic yield in a high-volume centre for inflammatory bowel disease. *Surg Endosc* 2009;23:2790-5.
16. Mensink PB, Aktas H, Zelinkova Z, West RL, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Impact of double-balloon enteroscopy findings on the management of Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 2010;45:483-9.
17. Mensink PB, Groenen MJ, van Buuren HR, Kuipers EJ, van der Woude CJ. Double-balloon enteroscopy in Crohn's disease patients suspected of small bowel activity: findings and clinical impact. *J Gastroenterol* 2009;44:271-6.
18. MT Galiano de Sánchez, F Sánchez Arciniegas, LF Pineda Ovalle. Experiencia clínica del uso de la videocápsula endoscópica en el diagnóstico de patología del intestino delgado", *Revista Colombiana de Gastroenterología*; 24(1):17-25.
19. P. M. Dionisio, S. R. Gurudu, J. A. Leighton et al., "Capsule endoscopy has a significantly higher diagnostic yield in patients with suspected and established small-bowel Crohn's disease: a meta-analysis" *American Journal of Gastroenterology*, 105(6): 1240-1248, 2010
20. Pohl J, May A, Nachbar L, Ell C. Diagnostic and therapeutic yield of push-and-pull enteroscopy for symptomatic small bowel Crohn's disease strictures. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:529-34.
21. S. K. Golder, A. G. Schreyer, E. Endlicher et al., "Comparison of capsule endoscopy and magnetic resonance (MR) enteroclysis in suspected small bowel disease" *International Journal of Colorectal Disease*, 21(2): 97-104, 2006
22. S. L. Triester, J. A. Leighton, G. I. Leontiadis et al., "A metaanalysis of the yield of capsule endoscopy compared to other diagnostic modalities in patients with non-stricturing small bowel Crohn's disease" *American Journal of Gastroenterology*, 101(5): 954-964, 2006
23. Vito Annese et al. ECCO. CONSENSUS/GUIDELINES 2013
24. W. S. Mow, S. K. Lo, S. R. Targan et al., "Initial experience with wireless capsule enteroscopy in the diagnosis and management of inflammatory bowel disease" *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2(1): 31-40, 2004

Entero-Resonancia en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Isabel Ferrer Bradley, Nuria Maroto Arce,

María Mora Escrig, Joaquín Hinojosa del Val

Hospital de Manises. Av. de la Generalitat Valenciana, 46940 Manises, Valencia. España.

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Servicio de Medicina Digestiva.

Mail: ifebrad@hotmail.com / jhinojosad@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son enfermedades inflamatorias intestinales crónicas que suelen cursar con brotes de actividad alternando con períodos de remisión. Los pacientes que las padecen suelen precisar a lo largo de su evolución de múltiples exploraciones radiológicas. El diagnóstico se basa en una combinación de criterios clínicos, biológicos, endoscópicos e histológicos, y exploraciones radiológicas. Las técnicas radiológicas de las que disponemos para el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal son la radiología simple, la radiología contrastada, la ecografía, la tomografía axial computerizada (TC) abdominal y resonancia magnética (RM). La radiología simple puede resultar de utilidad en la colitis ulcerosa para detectar signos indirectos como tubulización, acortamiento de la luz colónica o pérdida de haustración. Resulta imprescindible en la valoración inicial y seguimiento de un brote grave, para valorar la dilatación colónica (≥ 6 cm) o de asas de intestino delgado. En la enfermedad de Crohn, la radiología simple puede ser de interés para descartar signos de obstrucción intestinal y/ o sospecha de zonas de estenosis.

Existen diferentes técnicas radiológicas para examinar el intestino delgado. Tradicionalmente la radiología con contraste oral radiopaco (tránsito intestinal o enema opaco) o por sonda nasoyeyunal (enteroclis) han sido las técnicas de elección para valorar el intestino delgado. Sin embargo, actualmente tienen un uso cada vez más restringido. Presentan limitaciones, como no permitir valorar la afectación

transmural, exponiendo al paciente a radiaciones ionizantes (hay que tener presente que suelen ser enfermos jóvenes, que requerirán exploraciones radiológicas a lo largo del tiempo). Por todo ello, las técnicas previamente comentadas están siendo desplazadas por exploraciones de imagen seccionales como la ecografía, TC y RM. Éstas cada vez son más utilizadas para valorar no sólo la extensión de la enfermedad, la actividad y la gravedad, sino para descartar complicaciones como absceso abdominal o fístulas internas.

La Ecografía abdominal es una técnica sencilla, inocua, accesible y de bajo coste; útil para la valoración inicial permitiendo detectar engrosamientos de la pared intestinal, pérdida de estratificación de sus capas, adenopatías regionales, proliferación grasa circundante y/o presencia de complicaciones como colecciones o abscesos. En los últimos años su precisión diagnóstica ha aumentado en manos de ecografistas expertos debido a la implementación de la técnica del Doppler color y la utilización de contrastes intravenosos para evidenciar signos inflamatorios. Es especialmente útil si la afectación implica el íleon terminal, por su localización más constante y accesible. Sus inconvenientes fundamentales son la dificultad de exploración de segmentos profundos, especialmente a nivel pélvico, la variabilidad interobservador, la menor reproducibilidad y la menor eficacia con la aireación intestinal.

La TC, por su gran resolución témporo espacial y fácil disponibilidad, es muy útil. Tiene una eficacia diagnóstica similar a la RM, siendo de elección en los casos de no disponibilidad de la anterior, claustrofobia del paciente o situaciones clínicas

de gravedad que exigen un diagnóstico urgente (pues permite adquisición de las imágenes en segundos). Como desventaja principal presenta la radiación ionizante, que implica un riesgo aumentado de desarrollar neoplasias gastrointestinales, hepato-biliares y linfoma intestinal, aunque este es un punto que se ha mejorado con los nuevos dispositivos. Además precisa de la administración de contraste oral (agua con sorbitol, manitol, polietilenglicol o metilcelulosa), intravenoso y, en ocasiones, rectal. Los principales signos de actividad inflamatoria observados son: engrosamiento mural con captación del contraste en el segmento enfermo, visualización de las capas de la pared (signo de la diana), ingurgitación vascular y proliferación de grasa mesentérica. Como en la RM, la presencia de adenopatías regionales, colecciones, abscesos, fístulas o estenosis completan la información diagnóstica que nos puede ofrecer la técnica^(1,2).

La resonancia, tanto pélvica como intestinal (entero-RM) es una técnica sencilla, que no expone al paciente a radiaciones ionizantes, y que permite obtener imágenes de calidad equiparables a la TC, de gran precisión diagnóstica, por lo que su uso se está extendiendo en los últimos años.

En la Tabla 1 se comparan la sensibilidad y especificidad diagnóstica de las tres técnicas, ecografía, TC y entero-RM⁽⁴⁾.

ENTERO - RESONANCIA ABDOMINAL

La entero resonancia es una técnica cada vez más utilizada en los pacientes con enfermedad de Crohn. Está indicada en el momento del diagnóstico para evaluar la extensión y la actividad, así como en el seguimiento para descartar complicaciones de la enfermedad (estenosis, patrón penetrante, fístulas y abscesos), monitorizar el tratamiento y detectar recurrencias postquirúrgicas^(3,5-6).

Por su inocuidad, también puede ayudar en el diagnóstico diferencial en pacientes con cuadros clínicos no concluyentes. Al no emplear radiaciones ionizantes y presentar capacidad multiplanar y de diferenciación tisular, sin necesidad de intuición, la convierte en muchos casos en

técnica de elección y complemento a la ileocolonoscopia con toma de biopsias.

El protocolo de realización de la técnica está bien definido. El paciente debe permanecer en ayunas las 6 horas previas al examen. No se requiere una limpieza intestinal adicional. A su llegada al servicio de radiología se realiza una entrevista personal y se obtiene el consentimiento informado. Para alcanzar una adecuada distensión intestinal siendo mínimamente agresivos y con escasos efectos secundarios, se dispone de varias sustancias que se clasifican en función de su comportamiento en la resonancia (contrastos positivos, negativos y bifásicos). En nuestro centro se usa contraste intraluminal bifásico isosmolar (1500 ml de agua con manitol al 5% o polietilenglicol 45 minutos antes de comenzar el estudio), que es de administración oral (sin enteroclis). No se administra por protocolo contraste rectal. Es útil el empleo de antiperistálticos antes de comenzar el estudio con el fin de minimizar los artefactos del movimiento intestinal. Disponemos de 10 mg i.v. de butilbromuro de hioscina (Buscapina, Boehringer Ingelheim, Ingelheim, Alemania), que se administran antes de comenzar el estudio, y 10 mg más antes de la administración del bolo de contraste. En caso de contraindicación (glaucoma, arritmia, hipertrofia benigna de próstata), se administrará 1 mg i.v. de glucagón. Como contraste intravenoso se utiliza gadobenato dimeglumina a 0,2 ml / kg a una velocidad de 2 ml / s. El paciente permanece durante la exploración en decúbito supino. En pacientes claustrofóbicos sin cirugías recientes abdominales o portadores de estomas se puede realizar en decúbito prono^(3,7-8).

La entero-resonancia permite el estudio de distintas variables radiológicas cualitativas y cuantitativas que se evalúan en la enfermedad de Crohn. Entre los datos cualitativos están la localización de la lesión, presencia de edema, úlceras, líquido libre, masas o flemones, abscesos, fístulas, adenopatías, hipervascularización, proliferación fibrograsa, dilatación pre-estenótica, y tipo de realce (estratificado u homogéneo) tras gadolinio iv⁽³⁾.

Los datos cuantitativos que permite estudiar la resonancia son la longitud de la lesión, el grosor de pared, el diámetro de la luz y la disminución del valor del coeficiente de difusión. El índice de MaRIA simplificado propuesto por Rimola y colaboradores permite cuantificar la enfermedad, demostrando una elevada correlación con el índice endoscópico CDEIS (Tabla 2). Es útil tanto para identificar actividad (punto de corte de 7 puntos) como para identificar actividad grave (punto de corte 11). Desde el punto de vista metodológico sería cuestionable el agrupar úlceras superficiales y profundas para definir "actividad grave" (9-11). Los inconvenientes de la entero resonancia son la duración (supera los 30 minutos), la mala tolerancia en pacientes claustrofóbicos, la falta de disponibilidad universal y su coste económico elevado (12).

APLICABILIDAD CLÍNICA DE LA ENTERO-RESONANCIA EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

La entero-RM ha ido adquiriendo cada vez más relevancia en el manejo de los pacientes con enfermedad de Crohn. A su valor en el diagnóstico se une su aplicabilidad para definir extensión y cuantificar actividad, para descartar complicaciones (estenosis, fístulas, flemón absceso) y, más recientemente, para ayudarnos en la toma de decisiones terapéuticas. Vamos a repasar de forma sucinta cada una de estas situaciones.

Diagnóstico de la enfermedad

Según las últimas guías de consenso de ECCO (European Crohn and Colitis Association) la entero-RM y la TC son las técnicas de imagen con mayor precisión para el diagnóstico de la enfermedad de Crohn y sus complicaciones extraluminares. Ante la sospecha de enfermedad de Crohn la ileocolonoscopía con toma de biopsias parcheada es la técnica de elección para el diagnóstico. Sin embargo dado que el 10% de los pacientes tienen afectación del intestino delgado proximal y aproximadamente un 15% debutan con patrón penetrante (flemón, abscesos, fístula) se recomienda realizar estudio del tracto digestivo superior e intestino delgado independientemente de los hallazgos de la colonoscopia. (12-15)

Permite estudiar la enfermedad luminal, detectando el engrosamiento de la pared del tramo digestivo patológico y los signos de inflamación activa (mediante captación de contraste). Es muy eficaz en la detección de signos indirectos (adenopatías, afectación de la grasa mesentérica) y presencia de complicaciones (coleciones intraabdominales, estenosis inflamatorias y/o fibrosas y fístulas). En el caso de la RM-convencional de pelvis menor, por su alta definición permite categorizar la enfermedad perianal (sensibilidad 100%, especificidad 86%) valorando el número de fístulas, la complejidad de sus trayectos, su extensión, su relación con los esfínteres y el músculo elevador del ano, y el grado de actividad inflamatoria de las mismas.

Los signos diagnósticos radiológicos que se pueden observar en la enfermedad de Crohn e indican actividad inflamatoria intestinal son (FIG.uras 1-3):

- Engrosamiento mural de >3-4mm, que suele mostrar una hiperintensidad por edema mas llamativo en las secuencias T2. (12,16)
- Hiper captación/ realce patológico. Este hallazgo radiológico consiste en dos capas con realce de la mucosa (mucosa hiperintensa y submucosa hipointensa por edema en T1) o en tres capas con realce de la mucosa y de la serosa con submucosa edematosa (mucosa y serosa hiperintensas con submucosa hipointensa en T1) (17). Se ha descrito otro patrón de realce homogéneo, más relacionado con la afectación crónica que con el brote agudo de actividad(18).
- Edema y úlceras: se pueden observar aftas (focos de hiperseñal rodeados de edema), úlceras penetrantes o fisuras (interrupciones mucosas que penetran en la submucosa), y úlceras lineales (paralelas al borde del asa) valorables en ambos planos.

Por lo tanto podemos resumir diciendo que la presencia de engrosamiento e hiper captación mural es sugestivo de actividad y asociado a edema y úlceras definirían la gravedad.

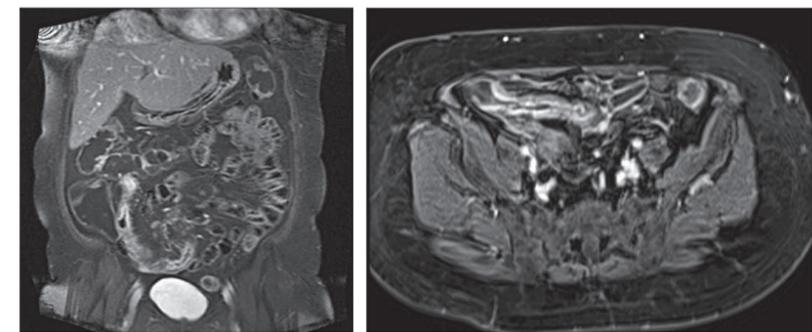


FIG. 1. Engrosamiento de pared e hiper captación de la mucosa

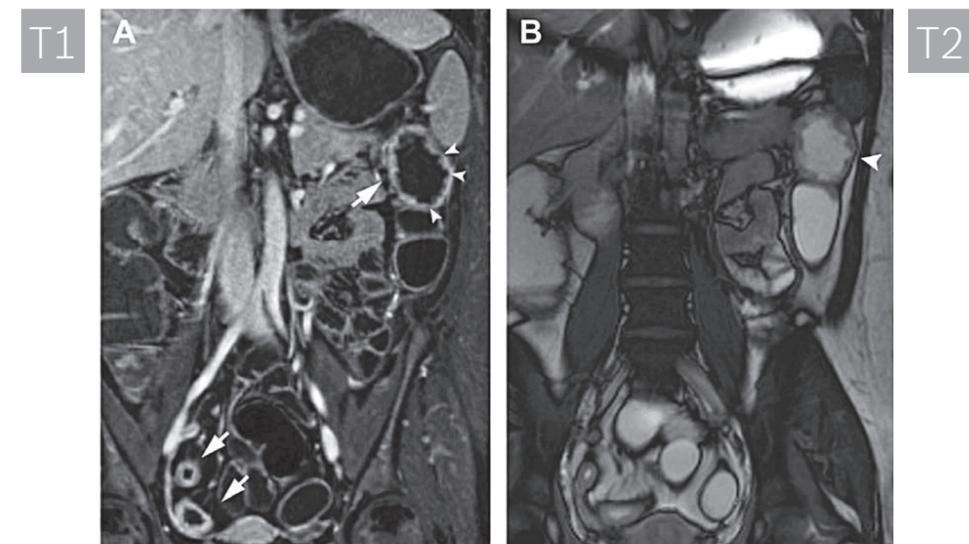


FIG. 2. Engrosamiento de la pared e hiper captación difusa del íleon terminal y del ángulo esplénico (flechas) con úlceras profundas (punta flecha).

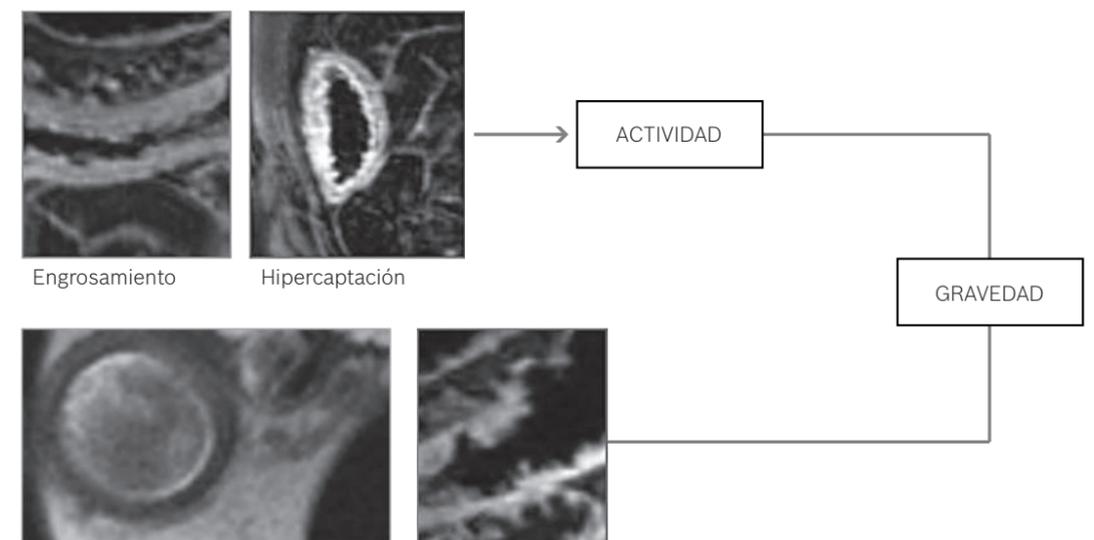


FIG. 3. Signos de actividad y gravedad evaluados en la entero-RM

Entero-resonancia en la evaluación de la actividad

Gourtsoyiannis et al⁽¹⁹⁾ propusieron un índice de actividad *MaRIA* (magnetic resonance index of activity) basado en la presencia de úlceras profundas y grado de realce de los ganglios linfáticos para la discriminar enfermedad activa de inactiva. Rimola et al^(10,11) propusieron otro índice *MaRIA* simplificado para cuantificar la actividad de la enfermedad, demostrando una elevada y significativa correlación con el índice endoscópico CDEIS. La medición de la respuesta terapéutica en la resonancia se evalúa con el score *MaRIA* (Magnetic Resonance Index of Activity). Este índice ha sido validado para evaluar inflamación en Enfermedad de Crohn. Cada segmento se calcula de acuerdo con la fórmula *MaRIA* (segment)=1.5 x grosor de pared (mm) + 0.02 x RCE + 5 x edema + 10 x ulceración (> 7 enfermedad activa // >ó = 11 enfermedad severa). El *MaRIA* global corresponde a la suma de cada uno de los diferentes segmentos. Un score < 11 corresponde a curación mucosa con una sensibilidad y especificidad de 90 y 94% en la presencia de ulceraciones. Tiene una alta correlación con CDEIS / SES-CD.⁽¹²⁾

Los estudios dinámicos de perfusión permiten establecer curvas de captación relativas de contraste que ayudan a establecer la presencia de actividad intestinal. La *DWI-MRE* (diffusion weighted image, DWI) o imagen potenciada en difusión permite valorar la disminución del valor del coeficiente de difusión aparente (ADC) que define la presencia de inflamación aguda. Esto se ha plasmado en el **índice de Clermont** ($1.646 \times \text{grosor pared} - 1.321 \times \text{ADC} + 5.613 \times \text{edema} + 8.306 \times \text{ulceración} + 5.038$) que detecta y cuantifica la inflamación en el intestino delgado en los pacientes con EC, siendo bien tolerado, no consume tiempo sobre el standard, es seguro y reproducible con una excelente correlación con **índice MaRIA**, habiendo tenido una validación interna y externa; una de sus ventajas es que puede obviar la inyección de gadolinio en la práctica diaria (al sustituirlo por secuencias DWI).

En general, la captación precoz de la mucosa-submucosa y muy tardía de la mus-

cular serosa en los estudios dinámicos sugieren enfermedad activa, mientras que la captación patológica y lenta de contraste pero homogénea son compatible con inactividad (FIG. 3).

Entero-resonancia en las estenosis y complicaciones extraluminales

La imagen radiológica de la estenosis es de asas de pared engrosada, con disminución de la luz y dilatación preestenótica. Diversas referencias en la bibliografía encuentran útil esta técnica para diferenciar una estenosis inflamatoria de una estenosis fibrótica, dependiendo del grosor de la pared del asa, de la presencia de edema y del patrón de captación (en capas en la actividad inflamatoria, y homogéneo en la fibrosis)^(3,12,20,21) (FIG. 4). Este hallazgo diferencial es de vital importancia para decidir estrategias terapéuticas. En este sentido los estudios dinámicos de captación permiten diferenciar dos tipos de patrones, inflamatorio o de fibrosis con buena correlación con los hallazgos endoscópicos y las piezas de resección quirúrgica.

Por otra parte, la entero RM presenta una gran precisión diagnóstica de las lesiones penetrantes (fístulas, sobre todo las complejas y abscesos) (FIG. 5, 6).

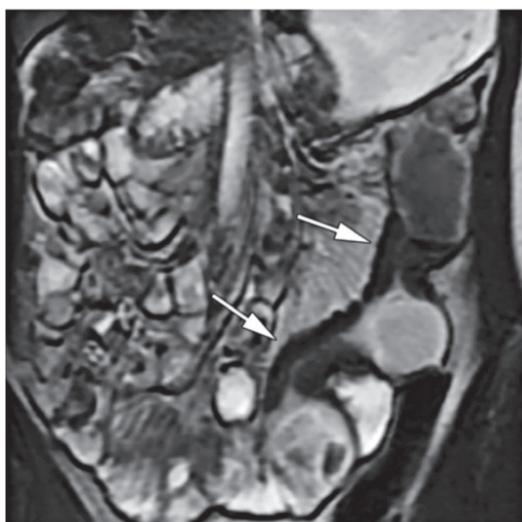
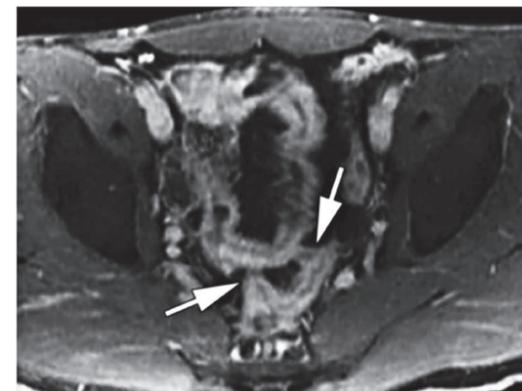
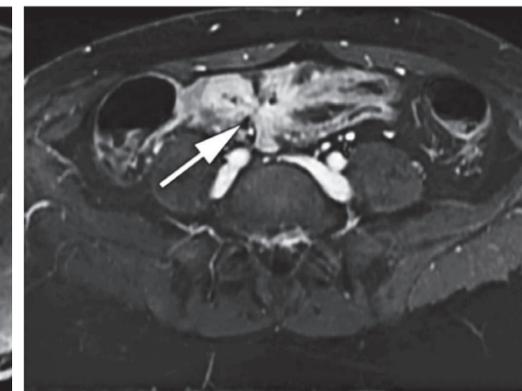


FIG. 4. Dos lesiones estenosantes yeyunales (Corte coronal en T2).



Corte axial con contraste y supresión de grasa en T1. Fístulas íleo-cólicas (flecha blanca)



Corte axial con contraste y supresión de grasa en T1. Fístulas entero-entéricas

FIG. 5

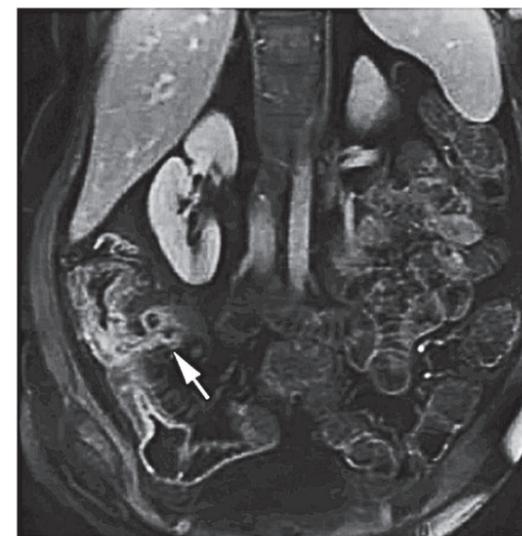


FIG. 6. Inflamación transmural en íleon terminal con formación de fístula y absceso

Entero resonancia en seguimiento de la Respuesta terapéutica

La entero-resonancia nos puede ayudar a evaluar la respuesta terapéutica. Sin embargo para poder conseguir un buen rendimiento, es importante elegir el momento adecuado para su realización. Pocos son los estudios que han analizado como cambian en el tiempo los parámetros radiológicos de inflamación activa durante el tratamiento médico. Ordás et al⁽²²⁾ realizaron un estudio cuyo objetivo era evaluar la precisión diagnóstica de la entero-RM en la monitorización terapéutica en los pacientes con enfermedad de Crohn usando la ileocolonoscopia como estándar de referencia. Se incluyeron 48 pacientes, de los cuales 14 pacientes fueron tratados con esteroides y 42 con Adalimumab. Se realizó Entero-RM e ileocolonoscopia basal y a las 12 semanas de tratamiento. Los índices de actividad utilizados fueron el CDEIS / *MaRIA* en la colonoscopia/ resonancia, respectivamente. La seguridad diagnóstica de la entero-RM (*MaRIA* por segmento) para predecir curación de las úlceras y curación mucosa fue de 90% y 83%, respectivamente. Se concluyó que la entero-resonancia es una técnica muy sensible y específica para evaluar la respuesta terapéutica y la curación mucosa con una buena correlación con la endoscopia y que puede ser una buena alternativa a las técnicas endoscópicas tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos.

CONCLUSIÓN

La entero-resonancia es una técnica de fácil realización, bien tolerada, con escasos efectos secundarios y que no irradia. Resulta de gran utilidad en la práctica clínica habitual. Es empleada para evaluar el intestino delgado en el momento del diagnóstico, definir el patrón de la enfermedad de Crohn, descartar la existencia de complicaciones extraluminarias, y valorar el seguimiento de la respuesta al tratamiento a lo largo del tiempo. En manos de radiólogos expertos es una técnica fácilmente reproducible, y permite la valoración cuantitativa de diferentes aspectos mediante índices radiológicos validados y bien definidos.

No obstante existen varias áreas de incertidumbre que deberán ser exploradas en los próximos años, como la comparación de la exactitud diagnóstica entre las diferentes técnicas radiológicas disponibles, su utilidad para seguimiento del paciente, y el valor pronóstico a largo plazo de determinados hallazgos radiológicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kayhan A, Oommen J, Dahi F, Oto A. Magnetic resonance enterography in Crohn's disease: standard and advanced techniques. *W J Radiol.* 2010;2:113--21.
2. Desmond AN, O'Regan K, Curran C, Mc Williams S, Titzgerald T, Maher MM, et al. Crohn's disease: factors associated with exposure to high levels of diagnostic radiation. *Gut.* 2008;57:1524--9.
3. Torregrosa A, Pallardó Y, Hinojosa J, Insa S, Molina R. [Magnetic resonance enterography: technique and indications. Findings in Crohn's disease]. *Radiologia.* 2013 Sep;55(5):422-30. doi: 10.1016/j.rx.2011.08.003. Epub 2012 Jan 21. Spanish.
4. Panes J, Bouzas R, Chaparro M, Garcia-Sanchez V, Gisbert JP, Martinez de Guereñu B, et al. Systematic review: the use of ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging for the diagnosis, assessment of activity and abdominal complications of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:125-45.
5. Froehlich JM, Waldherr C, Stoupis C, Erturk SM, Patak MA. MR motility imaging in Crohn's disease improves lesion detection compared with standard MR imaging. *Eur Radiol.* 2010;20:1945--51.
6. Tolan DJ, Greenhalgh R, Zealley IA, Halligan S, Taylor SA. MR enterographic manifestations of small bowel Crohn disease. *Radiographics.* 2010;30:367--84.
7. Rimola J. Bowel imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am.* 2014 Feb;22(1):xiii-xiv. doi: 10.1016/j.mric.2013.09.002. Epub 2013 Sep 21.
8. Herraiz Hidalgo L, Alvarez Moreno E, Carrasco Arranz J, Cano Alonso R, Martínez de Vega Fernández V. [Magnetic resonance enterography: review of the technique for the study of Crohn's disease]. *Radiologia.* 2011 Sep-Oct;53(5):421-33.
9. Rimola J, Rodríguez S, García-Bosch O, Ordás I, Ayala E, Aceituno M, et al. Magnetic resonance for assessment of disease activity and severity in ileocolonic Crohn's disease. *Gut.* 2009;58:1113--20.
10. Rimola J, Ordás I, Rodríguez S, García-Bosch O, Aceituno M, Llach J, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: Validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;17: 1759-68.
11. Rimola J, Ordás I, Rodríguez S, et al. Magnetic resonance imaging for evaluation of Crohn's disease: validation of parameters of severity and quantitative index of activity. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17:1759-1768.
12. J. Panés , Y. Bouhnik , W. Reinisch , J. Stoker , S.A. Taylor , D.C. Baumgart et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis* 2013; 7:556-585
13. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohns Colitis* 2010;4:63-101.
14. A. Buisson, A. Joubert, P.-F. Montoriol, D. D. Ines, C. Hordonneau, B. Pereira, J.-M. Garciaier, G. Bommelaer, V. Petitcolin. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detecting and assessing ileal inflammation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 537-545
15. A Caruso, R D'Incà, M Scarpa, P Manfrin, M Rudatis, A Pozza, et al. Diffusion-Weighted Magnetic Resonance for Assessing Ileal Crohn's Disease Activity. *Inflamm Bowel Dis* 2014;20:1575-1583
16. Lohan DG, Alhajeri AN, Cronin CG, Roche CJ, Murphy JM. MR enterography of small-bowel lymphoma: potential for suggestion of histologic subtype and the presence of underlying celiac disease. *AJR Am J Radiol.* 2008;190:287--93.
17. Cronin CG, Lohan DG, Browne AM, Alhajeri AN, Roche C, Murphy JM. MR enterography in the evaluation of small bowel dilation. *Clin Radiol.* 2009;64:1026--34.
18. Fidler J. MR imaging of the small bowel. *Radiol Clin North Am.* 2007;45:317--31.

19. Gourtsoyiannis N, Papanikolaou N, Grammatikakis J, Papamastorakis G, Prassopoulos P, Roussomoustakaki M. Assessment of Crohn's disease activity in the small bowel with MR and conventional enteroclysis: preliminary results. *Eur Radiol.* 2004;14:1017--24.
20. Ripollés T, Martínez MJ. Técnicas seccionales de imagen en la enfermedad de Crohn: ecografía, tomografía computarizada y resonancia magnética. *Radiología.* 2007;49:97--108.
21. Giusti S, Faggioni L, Neri E, Fruzzetti E, Nardini L, Marchi S, Bartolozzi C. Dynamic MRI of the small bowel: usefulness of quantitative contrast-enhancement parameters and time-signal intensity curves for differentiating between active and inactive Crohn's disease. *Abdom Imaging.* 2010 Dec;35(6):646-53.
22. Ordás I, Rimola J, Rodríguez S, et al. Accuracy of magnetic resonance enterography in assessing response to therapy and mucosal healing in patients with Crohn's disease. *Gastroenterol.* 2014;146:374-382.

Optimización del tratamiento convencional

Dra. Alicia Sambuelli

Jefa de Enfermedades Inflammatorias Intestinales

Hospital Bonorino Udaondo, Buenos Aires, Argentina

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son enfermedades crónicas caracterizadas por períodos de actividad de remisión clínica, que alternan con períodos de recaída definidos por los síntomas clínicos recurrentes con riesgo de complicaciones, cirugía, discapacidad. En la EC el proceso inflamatorio persistente predispone a daño intestinal progresivo, que se manifiesta con el desarrollo de estenosis, fístulas y abscesos. Estas complicaciones de la enfermedad con frecuencia conducen a resecciones intestinales, y/o discapacidad.⁽¹⁾ En la CU, también hay cambios estructurales con consecuencias funcionales a largo plazo, pudiendo observarse extensión proximal de la enfermedad, estenosis, pseudopoliposis, dismotilidad, disfunción anorrectal, alteración de la permeabilidad.⁽²⁾ Respecto a la extensión proximal, se reportó en estudios de cohortes que en el 27% al 54% de los pacientes con proctitis o colitis izquierda la enfermedad se extiende proximalmente, lo cual implica un pobre pronóstico, describiéndose que la extensión está precedida por un brote en más de los 2/3 de los casos y que más del 30% de los pacientes que se extienden requieren colectomía antes de los 5 años.⁽²⁾ Así mismo, en pacientes con larga evolución y cronicidad puede observarse estrechamiento rectal debido al engrosamiento mural, ampliación del espacio presacro por proliferación de la grasa perirrectal, y reducción significativa de la compliance rectal; estos cambios crónicos con cierta rigidez en la pared del recto dan lugar a urgencia e incontinencia.⁽³⁾

Según lo documentado por estudios por imágenes y endoscopias, frecuentemente las lesiones orgánicas no son reflejadas por los síntomas, y progresan silenciosamente, siendo subtratadas, hasta que se presentan complicaciones, cirugías, discapacidad.⁽⁴⁻⁵⁾ Por ello, la tendencia actual es considerar que las estrategias de tratamiento deberían basarse en parámetros objetivos, actuando tempranamente, evaluando rutinariamente las lesiones y marcadores biológicos para cuantificar el daño estructural, cambiando o ajustando el tratamiento en base a ello, para revertir la progresión de la enfermedad, intentando cambiar el curso de la historia natural.⁽⁴⁻⁵⁾ Todo ello debe considerarse simultáneamente con el riesgo beneficio en base a factores pronósticos individuales y comorbilidades de cada paciente.⁽⁴⁻⁵⁾

Optimizar el tratamiento implica seleccionar la estrategia adecuada para cada paciente, con esquemas que controlen los síntomas rápidamente, y mantengan una remisión sostenida libre de esteroides, con buen perfil de seguridad, revirtiendo en lo posible la lesión estructural para cambiar la historia natural, reduciendo las complicaciones, hospitalizaciones, y cirugías, apuntando a lograr calidad de vida, trabajo y vida social normales.

Optimizar implica, además de elegir la droga, la dosis, la vía de administración adecuadas para una determinada situación, tener en cuenta el tiempo de acción, los efectos adversos, la adherencia de los pacientes, los factores pronósticos, riesgos y beneficios individuales, las comorbilidades y fármacos concomitantes.

Todos los aspectos mencionados deben tenerse en cuenta en la estrategia a seleccionar para las para las dos fases del tratamiento: 1) la inducción de la remisión de la enfermedad y 2) el mantenimiento de la remisión.

REVISIÓN DE LAS DROGAS DISPONIBLES

1) Aminosalicilatos en las EII:

El primer fármaco disponible para la EII fue la sulfasalazina, sintetizada por Nanna Svartz en 1938 (Karolinska Hospital, Estocolmo) droga originalmente propuesta para el tratamiento de la artritis reumatoidea, en la que produce un modesto beneficio.⁽⁶⁾ Los aminosalicilatos fueron reformulados en las últimas dos décadas mediante diversas variedades de sistemas y diferentes sitios de liberación del componente activo 5-asa o mesalazine, mejorando además la seguridad.

La sulfasalazina (SAPS) está compuesta por la unión de una molécula de sulfapiridina (SP) y una molécula de ácido 5-aminosalicílico (5-asa) mediante un enlace diazoico, que requiere las bacterias colónicas para desdoblarse en los mencionados componentes. La mayoría de SP es absorbida desde el colon y transportados al hígado, donde ocurre acetilación genéticamente determinado. Los acetiladores lentos tienen mayor nivel sérico de SASP libre y son más propensos de experimentar efectos adversos. La mayor parte de la fracción salicilato (70%) permanece en la luz colónica sin absorberse, hasta ser excretada en las heces. El 25% del 5-ASA es absorbido por el colon y metabolizado a formas acetiladas inactivas (N-Ac-5-ASA). Los efectos terapéuticos de la sulfasalazina se deben a la molécula de 5-asa que permanece en la luz del colon, mientras la sulfapiridina es responsable de la mayoría de los efectos adversos. Si fuera administrado el 5-ASA libre, el fármaco se absorbería rápidamente en el intestino delgado proximal y sería ineficaz, por lo que debe disponer de sistemas de liberación confiables para lograr biodisponibilidad tópica del fármaco sobre la mucosa inflamada.⁽⁸⁾

Dado que el efecto terapéutico de la sulfasalazina está mediado por la molécula de 5-asa, se han desarrollado fármacos que

liberan altas concentraciones de mesalazina en lugares específicos del intestino, variables según el tipo de fármaco, prescindiendo de la molécula de SP, logrando una acción predominantemente tópica en el sitio de inflamación. Los compuestos se denominan genéricamente mesalazina en Europa y mesalamina en Estados Unidos. Para que la droga actúe en un sitio determinado del intestino, se diseñaron diferentes sistemas de liberación, con diversas cubiertas entéricas o enlaces azoicos.

Algunos formas de liberación son provistas por resinas acrílicas que liberan la droga a pH 6 (eudragit-L) ejerciendo su acción desde yeyuno medio hacia el colon distal (Salofalk®, Claversal®) o alternativamente a pH 7 (eudragit-S) permitiendo la acción a partir del íleon terminal o colon (Asacol®). Otro preparado incluye microgránulos de etil celulosa que provee un mecanismo de liberación lenta (tiempo dependiente) que comenzando en el intestino proximal involucra duodeno, yeyuno, íleon y colon, con escasa influencia del pH (Pentasa®). Se elaboraron también moléculas de 5-asa unidas por enlaces azoicos: olsalazina (Dipentum®) o transportadores inertes: balsalazide (Colazide®). Estas últimas formulaciones comparten con la sulfasalazina el requerimiento de la acción de las bacterias colónicas para liberar la molécula de 5-asa, por lo que estas preparaciones, son sólo activas en el colon. También se ha desarrollado un sistema de liberación multimatriz (MMX) Lialda® o (Mazavant®) que libera el 5-ASA en todo el colon homogéneamente y llegando más distalmente que las otras fórmulas, mediante un núcleo con micropartículas de 5-ASA que contiene (sistema multimatriz) una matriz lipófila, que se dispersa a través de una matriz hidrófila (que se erosiona) cuando la cubierta del núcleo (una película polimérica gastro-resistente) se desintegra a pH 7 (desde íleon). El mesalazine MMX se diseñó con el objetivo de aumentar la adherencia al tratamiento mesalazina oral por una formulación de alta dosis con una toma diaria.⁽⁸⁾

La SASP se indica en dosis de 2 a 4 gramos diarios según la actividad de la enfermedad, siendo eficaz en formas leves y

moderadas y en el mantenimiento de la remisión. Esta droga o los nuevos salicilatos disminuyen las recurrencias, por lo que el tratamiento debe ser crónico.

Los compuestos de mesalazine están disponibles en diferentes formulaciones para administración ya sea por vía oral (comprimidos, sobres de gránulos) o enemas líquidas o de espuma, o supositorios). La selección de la formulación más adecuada depende de la vía de administración, el costo y la disponibilidad.

Aminosalicilatos en la colitis ulcerosa

Las evidencias demostraron que los aminosalicilatos son efectivos para inducir la remisión y prevenir la recaída. A fin de optimizar el tratamiento fueron estudiados la dosis total diaria óptima y la frecuencia de dosificación. Hanauer S y col. demostraron respuesta clínica y remisión endoscópica a 8 semanas en la colitis ulcerosa leve y moderadamente activa con 2 y 4 g de mesalazine de liberación controlada (Pentasa®) diferenciándose estadísticamente de 1 g y de placebo.⁽⁹⁾ Por otra parte, se ha reportado en los estudios con mesalazine de liberación controlada (Asacol®) ASCEND II que los pacientes con colitis ulcerosa moderadamente activa (pero no en la enfermedad leve) tratados con dosis altas de mesalazine (4,8 g) lograron una respuesta significativamente mayor (72%) en comparación con los pacientes tratados con 2,4 g / día (59,2%) p = 0,036.⁽¹⁰⁾ También se demostró mayor cicatrización mucosa con dosis altas.⁽¹¹⁾ En el ASCEND III se observó beneficio de dosis altas en los pacientes que habían requerido esteroides y tratamiento rectal⁽¹²⁾. Un metanálisis que incluyó 37 estudios randomizados (19 para inducción de remisión y 18 para mantenimiento de remisión) demostró diferencias entre dosis ≥ 2 y $< 2,0$ g / día tanto en los dos aspectos.⁽¹³⁾ Sin embargo, el efecto de incremento de dosis no se demostró con mesalazine MMX y en algunos otros estudios (14-16). En las guías de GETECCU los comentaristas opinan que los resultados de estudios comparativos de diferentes dosis de mesalazine en las que no parece haber diferencias en la inducción de la remisión deben tomarse con precaución, ya que podrían estar influenciados por el ta-

maño de muestra de los subgrupos que se comparan y que las formulaciones pueden no ser extrapolables, pero se han descrito respuestas más rápidas con mayores dosis: Al respecto mencionan la calidad de los estudios ASCEND, y adicionalmente 3 g de mesalazine no son más tóxicos, por lo que sugieren dosis de inducción ≥ 3 g. Nuestro centro comparte absolutamente esa postura.⁽¹⁷⁾ En cuanto a la frecuencia de dosificación, gránulos mesalazine oral 2 g una vez por día (Pentasa®) fueron más efectivos que 1g dos veces al día en el mantenimiento de la remisión, con mayor tasa de remisión al año p=0.024, debido a una menor adherencia a dosis frecuentes⁽¹⁸⁾. La misma diferencia ocurrió al comparar tomas únicas o divididas de gránulos de liberación prolongada (Salofalk®) en la inducción de remisión en colitis izquierda y distal, siendo de eficacia equiparables en pancolitis⁽¹⁹⁾. Con mesalazine (MMX) se demostró remisión clínica y endoscópica en la semana 8 en 34,1% y el 29,2% de los pacientes que recibieron MMX mesalazine 2,4 g / día, administrados dos veces al día y MMX mesalazine 4,8 g / día administrados una vez al día, respectivamente, frente a un 12,9% que recibieron placebo (P <0,01). Del total, en un 56.6% (196/346) se logró inducir y mantener la remisión⁽²⁰⁾. La frecuencia de las tomas se relaciona con la adherencia. La no adherencia a los aminosalicilatos en la CU correlaciona con el riesgo de recurrencia clínica (87% vs 26%, p=0.0001).⁽²¹⁾

Las medicaciones rectales son de gran valor para el control de los síntomas, las disponibles son supositorios (que se utilizan en la proctitis) espumas o enemas de mesalazine o corticoide en la enfermedad izquierda (las enemas llegan ángulo esplénico)⁽²²⁾ El tratamiento combinado oral/rectal en la colitis ulcerosa distal demostró ser más efectivo que cualquiera de las dos opciones individualmente.⁽²³⁻²⁴⁾ No hay evidencia de que las enemas de 4 gramos/día de 5-asa sean superiores a las de 1 g diario, obteniéndose respuestas promedio mayor al 65% independientemente de la dosis.⁽²⁵⁾ La eficacia de 5-asa rectal ha demostrado en algunos estudios ser superior a enemas de corticoides en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa distal.⁽²⁶⁻²⁷⁾

La sulfasalazina tiene una eficacia similar que los diferentes aminosalicilatos, con mayores efectos secundarios.⁽²⁸⁾ La dosis es 2g para la enfermedad en remisión y 3-4 g para la enfermedad activa con un perfil mayor de efectos secundarios.

Aminosalicilatos en la enfermedad de Crohn

La utilidad de la mesalazina y sus diversas formulaciones para el tratamiento de la EC fue objeto de controversias a través del tiempo. Se describieron diferentes resultados adjudicados a la heterogeneidad de la enfermedad o situación clínica (localización de las lesiones, actividad, mantenimiento de remisión médica o quirúrgica) o a diversas presentaciones farmacológicas de mesalazina (sitio de liberación y tipo). La mesalazina fue considerada una opción de tratamiento muy difundida con toxicidad limitada que la hacía deseable para tratar la enfermedad leve durante largo tiempo. Los primeros ensayos con aminosalicilatos orales reportaron que este agente era eficaz para el tratamiento de la enfermedad activa ileal ileocólica o EC colónica⁽²⁹⁻³⁰⁾. A lo largo del tiempo, basados en tales estudios y considerando la baja toxicidad de la droga, guías institucionales y algoritmos publicados incluyeron la mesalazina, en las opciones de tratamiento de la EC ya sea leve o moderadamente activa, pero era frecuente clarificar en un comentario de que la evidencia era inconsistente.⁽³¹⁻³³⁾ Un meta-análisis para EC activa de los tres ensayos controlados con placebo con mesalazina (4 g al día) durante 16 semanas en un total de 615 pacientes, demostró una significancia estadística ($p=0.04$) pero de relevancia clínica discutible (sólo 18 puntos de reducción media del CDAI) no pudiendo definir si había un subgrupo de pacientes que se beneficiara especialmente⁽³⁴⁾. En el mantenimiento de la remisión, los estudios que investigaron la eficacia de esta droga reportaron resultados inconsistentes, y en algunos de ellos no fue evaluada separadamente la remisión inducida médicamente o quirúrgicamente. Al respecto, se han realizado cinco meta-análisis, con resultados conflictivos.⁽³⁵⁻³⁹⁾ El meta-análisis de Camma y colaboradores reportó que la mesalazina redujo significativamente el riesgo de recaída clínica (combinando la inducida médicamente y quirúrgicamente:

-6,3%; IC del 95%, -10,4% y el -2,1%), con un NTT para prevenir una recaída de 16, pero cuando la remisión inducida médicamente y quirúrgicamente se analizaron por separado, se demostró una reducción estadísticamente significativa de la recaída post-quirúrgica (-13,1%; IC del 95% -21,8% a -4,5, pero no remisión inducida médicamente (-4,7%; IC del 95%: 09,6% a 2,8%)⁽³⁹⁾. Akobeng AK y col., en una revisión sistemática Cochrane, no encontraron evidencia de que preparaciones de 5-ASA fueran superiores al placebo para el mantenimiento de la remisión médicamente a los 12 o 24 meses⁽³⁷⁾. A pesar de que se han reportado diferencias entre las formulaciones de mesalazina, actualmente los consensos y guías aclaran que no hay evidencia para recomendar 5-ASA para el mantenimiento de la remisión médicamente inducida en la enfermedad de Crohn.⁽⁴⁰⁻⁴¹⁾ En cuanto al uso tópico, la mesalazina tópica se ha propuesto como una opción de terapia concomitante en la enfermedad activa colónica izquierda o distal, aunque ello es controvertido, y los mismos autores lo dejan consignado en sus publicaciones.^(32, 41) En nuestra Sección de EII, intermitentemente usamos esta opción como tratamiento concomitante.

La sulfasalazina en dosis de al menos 3 g/día demostró eficacia solamente en pacientes con enfermedad de Crohn activa con compromiso colónico, pero no en la localizada en el intestino delgado⁽⁴²⁻⁴³⁾, pero los efectos adversos son mayores que en el caso de la mesalazina, ya se trata de dosis mayores de 2 g.

Efectos adversos de los aminosalicilatos.

a) Sulfasalazina: la incidencia global de los efectos adversos es del 15 al 20%. Los efectos que dependen de la dosis son: náuseas, vómitos, cefalea, anemia por déficit de ácido fólico, rash cutáneo⁽⁴⁴⁾ efectos correlacionan con los niveles séricos de sulfapiridina. Estas reacciones son más comunes si se administran dosis que superen los 2 gramos diarios, no debiendo sobrepasar los 4 gramos diarios porque ello no mejorará la eficacia terapéutica y se incrementan los efectos colaterales. Las reacciones por hipersensibilidad incluyen una hipersensibilidad severa; Stevens Johnson, fiebre,

rash, anemia hemolítica, pancreatitis, hepatitis, neumonitis, pericarditis y agranulocitosis.⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾ Puede observarse infertilidad masculina reversible por hipospermia con disminución de la motilidad de los espermatozoides en el hombre (situación que revierte rápidamente con la suspensión de la droga)⁽⁴⁶⁾

b) Mesalazina: es una droga que tiene un muy buen margen de seguridad, es bien tolerada en el 80-90% de los pacientes intolerantes a la sulfasalazina. Entre el 5 y 15 % de los casos presentan algún tipo de efecto adverso. Los más frecuentes son: rash cutáneo, cefalea, fiebre, trombocitopenia, exacerbación de la diarrea.⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾ Este último efecto adverso, si bien es también visto en reacciones por idiosincrasia, puede ser provocado por la olsalazina en un 15% de los pacientes por aumento de la secreción de agua y electrolitos a nivel ileal.⁽⁵⁰⁾ Una revisión sistemática confirmó que son seguros, no diferentes del placebo.⁽⁵¹⁾ Son efectos adversos infrecuentes los siguientes: pancreatitis, neumonitis, pericarditis y nefritis intersticial, y síndrome nefrótico, discutiéndose si esta última es una rara (<1/500) manifestación extraintestinal (47-48,52). Los pacientes con insuficiencia renal preexistente, comorbilidad significativa o aquellos que toman fármacos potencialmente nefrotóxicos adicionales deben tener una función renal monitorizada durante el tratamiento con 5-ASA⁽⁴¹⁾.

CONCEPTOS A DESTACAR

Aminosalicilatos en colitis ulcerosa:

- SAPS y mesalazine: ambos eficaces, balancear el costo versus los posibles efectos adversos (E.A.)
- Indicar dosis terapéuticas
- Eficaces en actividad y en remisión
- En CU distal e izquierda el tratamiento combinado es mejor que el oral o rectal individualmente
- Deben elegirse sistemas de liberación confiables (Necesarios ensayos clínicos con cada fórmula)
- Nuevas formulaciones (> concentración x dosis, < tomas diarias) = La > adherencia mejora la eficacia
- Disponibles en tabletas y gránulos

Aminosalicilatos en enfermedad de crohn:
Sulfasalazine: eficacia reportada en el Crohn activo con compromiso colónico a dosis $\geq 3g$ (E.A. 20%)

Mesalazine: históricamente utilizado, con bajos efectos adversos, pero resultados inconsistentes.

Eficacia: evidencia controvertida y marginal (en mantenimiento de la remisión inducida quirúrgicamente).

2) Corticoides en las EII

Después de su exitoso uso en la artritis reumatoidea a partir de la década de 1940, los corticoides fueron evaluados y establecidos como drogas de primera línea en las EII. Una de las mejores pruebas de su utilidad fue la notable diferencia en el pronóstico de un ataque agudo de colitis ulcerosa, observada entre los estudios realizados previamente a 1950 y posteriores a 1960. Fueron reportados diversos índices de mortalidad del ataque severo, en el Hospital Jhon Radcliffe (Oxford) del 34%, bajando al 26% con la instauración del tratamiento corticoide oral, al 7-8% con el uso de corticoides parenterales, y a menos 1% cuando se asoció la cirugía ante la falta de respuesta.⁽⁵³⁻⁵⁵⁾

Las formulaciones disponibles son de acción sistémica: prednisolona, prednisona, metilprednisolona, hidrocortisona, o de acción no sistémica budesonida, beclomethasone dipropionate y otros supertópicos. Los corticoides de acción sistémica, según la gravedad de la enfermedad, pueden ser administrados por vía oral o por vía intravenosa. Los corticoides de acción no sistémica están disponibles para administración rectal, y se han diseñado por vía oral sistemas de liberación para sitios específicos, como es el caso de la budesonida con cubierta Eudragit para el Crohn ileocecal o la recientemente diseñada budesonida MXX para la colitis ulcerosa. Las formulaciones más recientes de corticoides proveen una mejor actividad a través de la modificación de la molécula de hidrocortisona, logrando un metabolismo de primer paso hepático, reduciendo la biodisponibilidad y los potenciales efectos adversos. Estas incluyen el pivalato de

tixocortol, beclometasona y budesonida, siendo la budesonida la más difundida.

La budesonida es un glucocorticoide estructuralmente similar a la 16 α -hidroxiprednisolona. Posee gran afinidad por el receptor glucocorticoide (potencia antiinflamatoria 100 veces superior a la hidrocortisona), y baja biodisponibilidad por su metabolismo prevalente (90%) en un primer paso hepático.

Definiciones de interés para evaluar la respuesta a los corticoides en EII:

Corticoideodependencia: Imposibilidad de disminuir la dosis de corticoides por debajo de 10 mg/día de prednisona (o equivalente) tras 3 meses de inicio del tratamiento corticoideo, o recidiva dentro de los primeros 3 meses de haber suspendido los corticoides. ⁽⁵⁶⁾

Corticoideoresistencia: Actividad persistente que no responde a CS administrados (0,75-1mg/Kg/día) IV durante 1 semana en la enfermedad severa o 1 mes en la enfermedad moderada (VO). Tendencia a disminuir el plazo e la enfermedad severa. ⁽⁵⁶⁻⁵⁷⁾

Los efectos adversos de los corticosteroides en pacientes con EII han sido bien descrito en el estudio de National Cooperative Crohn's Disease Study en el que más del 50% de los pacientes estaban en tratamiento con dosis elevadas de supresión (0.5-0.75 mg/kg) y un tercio de la dosis más baja, y se retiraron aproximadamente más de una cuarta parte de los pacientes. ⁽⁵⁸⁾

- No sobretratar debido a los efectos potenciales adversos
- No usar dosis subterapéuticas, porque tendremos efectos adversos sin beneficios.
- En los pacientes resistentes a corticoides debemos descartar la posibilidad de infección por CMV
- Evaluar la posibilidad de infección por Clostridium difficile, o colitis infecciosa sobreimpuesta
- Los corticoides son una herramienta útil a corto plazo, con consecuencias a largo plazo
- Debemos evaluar desde el primer momento, conductas apropiadas para el mediano y largo plazo

- Evaluar los factores predictivos de mal pronóstico
- Evaluar condiciones concomitantes que impacten en el futuro.

Corticoides en la colitis ulcerosa:

Truelove and Witts en 1954 publicaron los resultados preliminares y al año los resultados finales del primer estudio clínico randomizado en 109 pacientes, que demostró la eficacia clínica y endoscópica de los corticoides en la enfermedad moderada versus placebo (Remisión 41% vs. 16%, Mejoría: 69% vs 41%, Remisión endoscópica 30% vs. 11%, Mejoría endoscópica 68% vs. 39%). ⁽⁵⁸⁻⁵⁹⁾ Lennard Jones demostró en la colitis ulcerosa moderada en pacientes ambulatorios un mejor y más rápido efecto en el control de los síntomas y la rectosigmoidoscopia con corticoides (prednisona 60 mg), comparado con SAPS (2 a 4 g) y con enemas de hidrocortisona (respuestas: 55 %, 40% y 15% respectivamente). ⁽⁶¹⁾ Truelove y col. demostraron que con administración de prednisona combinada con enemas de hidrocortisona respondieron clínicamente y con mejoría en la rectosigmoidoscopia 78% de los pacientes versus 43% con sulfasalazine. ⁽⁶²⁾

Tratamiento corticoide oral: un plan adecuado para la enfermedad moderada es prednisona 40 mg / día durante 1 semana, 30 mg / día durante 1 semana, luego 20 mg / día durante 3 o 4 semanas, y luego disminuir progresivamente para suspender en 8 a 12 semanas. ⁽⁴¹⁾ Indicar cursos prolongados es perjudicial, pero la indicación de cursos cortos y dosis bajas provoca que el paciente recaiga rápidamente. Los corticoides no mantienen la remisión, para lo que debe usarse la mesalazina. ⁽⁶³⁻⁶⁴⁾

Tratamiento corticoide intravenoso: la enfermedad severa es indicación de hospitalización urgente y requiere tratamiento con corticoides intravenosos. ⁽⁶⁵⁾ El plan en la enfermedad severa consiste en Hidrocortisona 100 mg cuatro veces día o 60mg/24 h, durante 5 a 7 días, pero es imperioso evaluar al tercer día la necesidad de un cambio de conducta. ⁽⁴¹⁾ Dosis más altas no son más efectivas, pero las dosis más bajas son menos efectivas. ⁽⁴¹⁾ Una revisión sistemática de 32 estudios (1.991 pacientes)

con esteroides de CU severa demostró 67% (95% IC 65-69%) de eficacia, con un índice de colectomía del 29% (95% IC 28-31%) y mortalidad del 1%. No se pudo discriminar entre respuesta completa y parcial. ⁽⁶⁶⁾ Janerot G, reportó que con el mencionado plan 21% de los pacientes requieren cirugía durante la primera semana de tratamiento, siendo los porcentajes más altos en la enfermedad extensa. Janerot y col. reportaron resultados de colectomía (acumulados) a 3 semanas del episodio severo del 41%, a 3 meses 47%, a 3 años del 56%, con índices de recurrencia en el 1er año del 48%, decreciendo en el 2do y 3er año subsiguientes un 14% por año. ⁽⁶⁷⁾

Corticoides no sistémicos orales: una formulación oral de la budesonida (glucocorticoide estructuralmente relacionado con 16 α -hidroxiprednisolona), la budesonida MMX, fue diseñada para ser indicada en la colitis ulcerosa. Esta formulación de corticoide tópico elaborado con la tecnología multi-matrix se difunde en todo el colon, demostrando ser segura y más eficaz que el placebo en la inducción de la remisión en pacientes con CU leve a moderada. En los ensayos clínicos el porcentaje de pacientes asintomáticos a la semana 8, para 9 mg, 6 mg de budesonida y mesalazine fueron de 28,5%, 28,9% 25,0% respectivamente, versus 16,5% para el placebo (P = 0.0258, P = 0.0214 y P = 0,1025. Mejoró la endoscopia en el 41,5% (budesonida MMX 9 mg), el 35,5% (budesonida MMX 6 mg) y el 33,1% (mesalazina) de los pacientes, en comparación con el 33,1% para el placebo. La remisión (9 mg o 6 mg de budesonida MMX o mesalazina) fue del 17,9%, 13,2% y 12,1%, respectivamente, en comparación con el 7,4% para el placebo (P = 0.0143, P = 0,1393 y P = 0,2200). ⁽⁶⁸⁾

Tratamiento corticoide via rectal: es de gran utilidad para la enfermedad distal e izquierda y para mejorar los síntomas en la enfermedad más extensas. Las formulaciones estuvieron disponibles desde hace varias décadas incluyendo por lo general hidrocortisona diluida en forma de enema, y menos frecuentemente en forma de espuma. Todas estas preparaciones tienen una alta biodisponibilidad sistémica por lo que están sujetas a los efectos

adversos de los corticoides. Revisiones sistemáticas comparando corticoides y enemas de mesalazina reportaron un beneficio clínico a favor del 5-asa. Sin embargo hay pacientes que responden al corticoide habiendo sido refractarios al 5-asa tópico. ⁽⁶⁹⁻⁷⁰⁾ La budesonida es la formulación rectal más difundida de los corticoides no sistémicos. La presentación es de 2 mg de budesonida en 100 ml. de solución salina isotónica o bien en espuma.

Varios estudios mostraron que los enemas de budesonida son eficaces en el tratamiento de la colitis ulcerosa distal de leve a moderada. Después de 6-8 semanas de tratamiento, 40-55% de los pacientes presentan mejoría clínica, logrando la mitad de ellos remisión completa, sin detectarse alteración significativa del cortisol plasmático. ⁽⁷¹⁾ Sandborn WJ y col estudió 546 pacientes con espumas de budesonida, demostrando eficacia clínica y endoscópica, además muy buen perfil de seguridad. ⁽⁷²⁾

Un estudio retrospectivo realizado en Olmsted county en 183 pacientes con colitis ulcerosa investigó la evolución al año de los pacientes tratados con corticoides, reportando que un 34% requirieron tal tratamiento. En el seguimiento a 30 días 54% de los pacientes tratados con esteroides sistémicos entraron en completa remisión, 30% mejoraron parcialmente y 16% no respondieron (90% fueron colectomizados en un tiempo medio de 33 días). Al año presentaron respuesta prolongada el 49% de los pacientes, corticosteroide dependencia el 22% y requirieron cirugía el 29%. ⁽⁷³⁾ Ello refuerza el concepto que desde el primer momento tenemos que elaborar un plan para el futuro del paciente.

Corticoides en la enfermedad de Crohn

Summers y col y Malchow y col, en sendos estudios de la NCCDS (The National Cooperative Crohn's Disease Study) y la ECCDS (The European Cooperative Crohn's Disease Study) demostraron la eficacia de los corticoides en inducir la remisión (60% de 152 pacientes y 83% de 105 paciente respectivamente versus 30 y 38% para el placebo (NTT 3 y 2 respectivamente). Las dosis oscilaron 0,5-0,75 mg/kg/día y 1 mg/kg día. ^(42, 43)

Faubion y colaboradores, al igual que en la colitis ulcerosa, estudiaron la historia natural en 173 pacientes en el cohorte de Olmsted County-Minnesota (1970-1993). Después de un mes, el 58% de los pacientes estaban en remisión completa, 26% tuvieron remisión parcial y 16% no respondieron. Al año, se observó respuesta prolongada en el 32% de los casos, esteroide dependencia en el 28% y requirieron cirugía el 38%. Ello implica que más de 2/3 de los pacientes después de recibir corticosteroides necesitan escalar el tratamiento.⁽⁷³⁾ A pesar de su buena eficacia en la inducción de la remisión, revisiones sistemáticas demostraron que los esteroides no son efectivos para mantener la remisión y una estrategia de tratamiento a largo plazo para mantener la remisión inducida por esteroides debe ser planificada en una etapa temprana.⁽⁷⁴⁾

Corticoides intravenosos: se indican en el caso de actividad severa de la enfermedad, en un plan similar a la colitis ulcerosa.⁽³²⁾

Corticoides orales de acción sistémica: se indican en un plan de 8 a 12 semanas con esquema similar a la colitis ulcerosa en la enfermedad moderada o leve no respondedora.⁽³²⁾

Corticoides orales de baja disponibilidad sistémica y elevada acción tóxica: la budesonida 9 mg día (tabletas de 3 mg) es eficaz para la EC ileal o ileocolónica activa, prefiriéndose esta formulación en esta localización de la enfermedad, pero es menos eficaz que la prednisolona en relación con la severidad.⁽⁷⁵⁾ Se observó un nivel de efectos adversos significativamente menor que con prednisona.⁽⁷⁶⁻⁷⁷⁾ Actualmente, se prefiere la budesonida a la prednisolona si la localización de la enfermedad es de íleon terminal o enfermedad ileocecal. Respecto al uso en la prevención de la recaída, algunos estudios informaron que el tiempo hasta la recaída era mayor con iguales porcentajes al año. Un metanálisis realizado en el año 2009 concluyó que no es recomendada para mantener la remisión.⁽⁷⁸⁾

Efectos adversos de los corticoides

El uso de los corticoides está sujeto a variados efectos adversos. En cursos de cor-

ta duración se deben controlar la eventual aparición de hipopotasemia, hiperglucemia e hipertensión. Las principales consecuencias en el uso a largo plazo son la enfermedad ósea (osteoporosis y osteonecrosis) que requieren prevención y tratamiento, la formación de cataratas, la inhibición del eje hipotálamo-hipofisario con la consiguiente insuficiencia suprarrenal secundaria y las lesiones dérmicas. Ya que los pacientes pueden ser operados, debe tenerse especial cuidado en las intervenciones quirúrgicas recordar el reemplazo de esteroides en el caso de una insuficiencia suprarrenal. Otros son alteraciones en el sueño, excitación, cara de luna llena, edema, estrías en la piel, mialgias y predisposición a infecciones, la cual que se incrementa con la asociación de drogas.^(57,76,79-81)

CONCEPTOS A DESTACAR

- En actividad severa hospitalizar
- Descartar diagnósticos alternativos (CMV, Cl. Difficile, infecciones GI)
- Efectos adversos numerosos
- Tratamiento útil a corto plazo
- Planear el largo plazo desde el 1er día

Corticoides en colitis ulcerosa:

- Eficacia en la inducción de remisión, No eficacia en mantenimiento de remisión
- Tratamiento de la enfermedad moderada: prednisona oral
- (40 mg de prednisona, descenso progresivo, suspender en 8 a 12 semanas)
- Respuesta esperada en 1-2 semanas - Refractariedad en 1 mes
- En proctitis y enfermedad Izquierda: usar espumas y enemas (respectivamente)
- Preparaciones rectales con fórmulas con corticoides sistémicos y tópicos
- El tratamiento combinado oral-rectal es mejor que el oral o rectal individualmente
- Indicar corticoides intravenosos: Evaluar conducta al 3er día - Equipo multidisciplinario
- (Hidrocortisona 400 mg o prednisona 60 mg) - Si hay respuesta: completar 5-7 d

Corticoides en enfermedad de crohn:

- Eficaces en inducción de remisión, No eficacia en mantenimiento de remisión
- Enfermedad de Crohn localizada ileal o ileocecal Budesonida 9 mg en inducción de remisión
- Tratamiento de la enfermedad moderada: prednisona oral (igual manejo que CU)
- Corticoides intravenosos en la enfermedad severa: similar plan a colitis ulcerosa

3) AZATIOPRINA / 6-MERCAPTOPURINA EN LAS EII

La azatioprina y la 6 mercaptopurina (6-MP), antimetabolitos análogos de las purinas, son los inmunosupresores más ampliamente utilizados en EII. Estas drogas alteran la síntesis de ácidos nucleicos, inhibiendo la reproducción celular. La azatioprina es convertida a 6-MP en el hígado y esta en 6-ácido tiinosínico y posteriormente en tioguanina, incorporándose a las cadenas de ADN, bloqueando la activación de las células T, inhibiendo la producción de las linfoquinas y la proliferación de clones de linfocitos, produciendo apoptosis de células T. El peso molecular de la 6MP es 55% del de la azatioprina y 88% de esta última droga es convertida a 6-MP. El factor de conversión entre azatioprina and 6-MP es aproximadamente del 50%. Por lo tanto, la dosis es 2 a 2,5 mg /kg de peso para la azatioprina y 1 a 1,5 mg por kg/g peso para 6-MP. Su principal indicación es la EII crónica activa corticoide dependiente y no respondedora a otras terapéuticas, pero hay que tener en cuenta que su efecto terapéutico recién se observa generalmente a los 3 meses, ocasionalmente mas tiempo de iniciado el tratamiento, por lo tanto no tienen indicación en ataques severos o en pacientes intolerantes a corticoides.⁽⁸²⁾

A pesar de ser un recurso de gran valor en el tratamiento, estas drogas deben ser usadas bajo estricto control por sus potenciales efectos adversos, de los cuales el más relevante es la depresión medular, en general dosis dependiente (2%) que puede relacionarse con un aumento de la incidencia de infecciones.⁽⁸²⁻⁸³⁾ En una pequeña proporción de pacientes no puede

ser utilizada por una condición genética a pesar de modificar las dosis. Se han descrito y evaluado en cuanto a su utilidad en el manejo clínico de los pacientes los polimorfismos de la tiopurinmetiltransferasa (TPMT), enzima que tiene tanto un papel catabólico como uno anabólico y es la encargada de catalizar la biotransformación anabólica de 6-mercaptopurina (6-MP) al metabolito inactivo 6-metilmercaptopurina (6MMP) y una biotransformación catabólica de 6-tioisina 5''monofosfato (6-TIMP) al metabolito activo, potencialmente tóxico 6-metilmercaptopurina ribonucleótido (6-MMPR). La 6-TIMP es alternativamente transformada por otras vías enzimáticas inosin-monofosfato-dehidrogenasa (IMPDH) y guanosin-monofosfato-sintetasa (GMPS) a 6-tioguanina (6-TG). La 6TG es el metabolito que tiene el principal efecto inmunosupresor terapéutico por incorporarse a las cadenas de ADN, pero también potencialidad mielotóxica. Este balance entre 6-TG y 6-MMPR, que surge de una competencia entre TPMT y las otras vías enzimáticas puede utilizarse para monitoreo terapéutico.⁽⁸⁴⁻⁸⁸⁾ Ello tiene su racionalidad en que diferencias genéticas en la TPMT influyen el perfil de eficacia y toxicidad de los pacientes tratados con 6MP y AZA. El gen de la TPMT, localizado en el cromosoma 6 tiene al menos 9 variantes alélicas, cuya frecuencia difiere étnicamente. Las variantes se relacionan en diversos grados con la funcionalidad, determinando la relación entre 6-TG y 6-MMPR, siendo reconocidos alelos de baja actividad (TPMT*A, TMPT*2, TPMT *3B, TMPT *3C), que según las combinaciones fenotípicas pueden resultar en conversión preferencial a 6-TG con diversos grados de riesgo de mielosupresión. Las combinaciones entre la forma salvaje (TPMT*1) de alta actividad y las mutaciones determinan el fenotipo que se hereda como un rasgo autosómico codominante. La investigación de las variantes fenotípicas demostró que en la población caucásica el 89% son homocigotas normales para la forma salvaje, el 11% son heterocigotas incluyendo un alelo de baja actividad y el 0.3% presentan dos alelos de baja actividad (homocigotas recesivos o heterocigotos compuestos) . Estas tres modalidades de posibles variaciones se asocian respectivamente con alta

actividad de la TPMT que hipotéticamente permitiría dosis habituales, actividad intermedia que posibilitaría bajar las dosis a la mitad, y actividad baja o ausente que desaconseja el tratamiento por alto riesgo de mielosupresión.⁽⁸⁴⁻⁸⁸⁾ La determinación de los polimorfismos y realizarse monitoreos de la droga con determinaciones de los metabolitos 6-TG y 6-MMPR. La investigación de sus respectivos niveles en relación a los fenotipos y al comportamiento clínico ha permitido establecer puntos de corte en los valores que son de ayuda para evaluar si la droga se encuentra en rangos de eficacia, riesgo de toxicidad de la médula ósea y/o hepatotoxicidad, o en dosis insuficiente, pudiendo detectarse también falta de adherencia a la medicación. Se identificó así un grupo de pacientes con niveles elevados de 6-MMPR, y bajos de 6-TG, asociados con resistencia al tratamiento y potencial hepatotoxicidad y un grupo de pacientes refractarios que a pesar de altos niveles de 6-TG no responder y requieren cambio de tratamiento. Puede concluirse en que el genotipo puede identificar los pacientes en alto riesgo de mielotoxicidad, que el tratamiento con azatioprina o 6-mercaptopurina está contraindicado en homocigotas y las dosis convencionales no son aplicables a heterocigotas compuestas.⁽⁸⁴⁻⁸⁸⁾ Sin embargo, debe tenerse en cuenta que existen otras causas de mielotoxicidad en los tratados con estas drogas y que el monitoreo de los recuentos de glóbulos rojos y leucocitos no debe obviarse.⁽⁸⁹⁾

Como es usual en inmunosuprimidos, es mayor el riesgo de infecciones. La prevalencia de infecciones reportada en una larga serie fue del 7,4% siendo severas el 1,8% de las mismas. Pueden ser graves en pacientes con severa neutropenia de menos de 2000 leucocitos mm.³ Se ha observado un aumento considerable del riesgo de infecciones oportunistas cuando se combina con otras drogas (82,89-90). Las reacciones por hipersensibilidad son pancreatitis (3,3%) y hepatitis por idiosincrasia a estas drogas (0,3%). Otros efectos son artralgias, diarrea, rash, fiebre, hipotensión, náuseas y vómitos. (82,91-91) Es mandatario realizar monitoreos de análisis de rutina para descartar toxicidad hema-

tológica, hepática y pancreática, los que se realizan durante el primer mes cada semana, durante el segundo mes son quincenales, y posteriormente mensuales, pasando a trimestrales mientras dure el tratamiento.⁽⁸²⁾

Respecto a un mayor riesgo de linfomas, se ha publicado que los beneficios superan a los riesgos.⁽⁹²⁾ El linfoma hepatoesplénico de células T es generalmente fatales y se ha observado sobre todo en los varones menores de 35 años, que han recibido la combinación de tiopurinas y agentes anti-TNF 2 años.⁽⁹⁸⁻¹⁰⁰⁾ No se ha demostrado que firmemente azatioprina aumenta el riesgo de infecciones oportunistas bacterianas o fúngicas, si formas mortales de varicela (indicado vacunarse) y Epstein-Barr (VEB), las infecciones primarias asociadas con linfocitosis hemofagocítica han sido reportados en pacientes expuestos a tiopurinas.⁽⁹⁴⁾ Para EBV, el riesgo puede ser atenuado por el uso de anti-TNF y / o metotrexato en mujeres y hombres jóvenes que son seronegativas a EBV. En los hombres jóvenes, esta estrategia también puede impedir trastornos linfoproliferativos postmononucleosis fatales que se observan exclusivamente en hombres.⁽⁹⁴⁾ El riesgo absoluto de esta última complicación es significativa (3/1000 pacientes-año en los cánceres et Associés Surrisque aux Enfermedades intestinales Inflammatoires In Francia (CESAME) cohorte) al considerar el subgrupo de pacientes en situación de riesgo.⁽⁹⁷⁻⁹⁸⁾ En linfomas no Hodgkin en pacientes adultos expuestos a tiopurinas, relacionadas con EBV se producen debido a que el sistema inmune pierde el control de la proliferación de linfocitos B infectados por el EBV, linfomas responsables del de cinco veces en el riesgo de los linfomas atribuibles a tiopurinas. Durante un período de 10 años de tratamiento, puede estimarse a partir de los datos CESAME que el riesgo acumulado de linfoma inducido por tiopurinas es de Aproximadamente 0,4% por debajo de la edad de 50 años, 2% entre las edades de 50 y 65 años, y 4% después de 65 años de edad. Es importante destacar que se ha demostrado que el exceso de riesgo de linfoma atribuible a tiopurinas es completamente reversible tan pronto como el tratamiento es detenido.⁽⁹⁴⁾ En términos de beneficios y riesgos,

hay que recordar que las complicaciones de la EII debido a una enfermedad no controlada (infecciones graves procedentes de lesiones o desnutrición intestinales, cánceres relacionados con la inflamación y los eventos tromboembólicos) están asociados con un exceso de mortalidad, riesgo mayor que el riesgo de la azatioprina. En este contexto, algunos autores opinan que los beneficios superan el riesgo de linfoma en los primeros 5 años de uso tiopurinas, y el tratamiento debe adaptarse a cada paciente basado en criterios clínicos, demográficos, biomarcadores, y modificar la terapia si no se pueden suspender esteroides el plazo de 3-6 meses.⁽⁹⁴⁾ Además existe un aumento de riesgo de cánceres de piel no melanoma y se discute sobre el cáncer de cervix uterino.^(94,101)

Deben utilizarse las mismas medidas de prevención que para los Anti-TNFs.⁽¹¹⁹⁾ (ver <https://www.ecco-ibd.eu> Check list for the preventions of infections): Interrogatorio, examen físico, historial de vacunas, exámenes de laboratorio, serología: VIH, CMV, Chagas, VHC y VHB, Prueba de detección de TB PPD (2UT o según los lineamientos del país), Radiografía de tórax, Tomografía computada / RMI, enterografía (sospecha de absceso o fibroestenosis), exámenes para descartar abscesos perianales y drenajes.

Azatioprina / 6-MP en la colitis ulcerosa

Debido a la temprana suposición de que la colectomía con anastomosis ileo anal (IPAA) cura la CU, los estudios con inmunosupresores se realizaron tardamente, pero las complicaciones a corto y largo plazo del IPAA cambiaron la conducta.⁽¹⁰²⁾ Gisbert J. y colaboradores en un metanálisis que incluyó 1632 pacientes provenientes de 30 estudios no controlados mostraron una eficacia media de AZA / 6-MP de 65% para la inducción y 76% para el mantenimiento de la remisión (NTT=5). En los estudios controlados la inmunosupresión con tiopurinas mostró eficacia en el mantenimiento de la remisión frente a placebo: OR 2,59 (IC del 95% = 1.26 a 5.03) pero no en la inducción de remisión. (103) Timmer y col. En una Cochrane metanálisis estudiando sólo mantenimiento de la remisión demostraron una ventaja terapéutica

en comparación con el placebo el mantenimiento de la remisión incluyendo 4 estudios con 286 pacientes (OR = 0,41, 95% CI 0,24 -0,70).⁽¹⁰⁴⁾ Ohno K. encontró significación en la inducción pero no mantenimiento de la remisión.⁽¹⁰⁵⁾ Un estudio randomizado en CU dependiente de esteroides con seguimiento a 6 meses demostró que la azatioprina (2 mg / kg / día) es significativamente más eficaz que la mesalazina oral (3.2 g / día) (53% versus 21%, OR 4,78; IC del 95%: 1,57 a 14,5) para lograr la remisión clínica y endoscópica (OR 4,78; IC del 95%: 1,57 a 14,5).⁽¹⁰⁶⁾ Un análisis del Registro EII del Hospital Bonorino Udaondo⁽¹⁰⁷⁾ reportó que en los sujetos dependientes de esteroides el riesgo de colectomía en 83 pacientes con CU a los cinco años de seguimiento fue de 27%, mostrando un resultado alentador porque la mayoría de los pacientes en ese momento deberían haber sido sometidos a una cirugía. El 30% de los pacientes mantuvieron la remisión sostenida. El tiempo medio hasta la interrupción de esteroides fue de 4.7 meses. Después de 5 años, el 29% de los sujetos que mejoraron clínicamente requirieron ≤ 2 cursos cortos de esteroides) y sólo el 5% cursos mas frecuentes.⁽¹⁰⁷⁾ Fraser et al, publicó los datos John Radcliffe Hospital durante de la experiencia de 30 años (1968-1999); demostró que los factores asociados con la remisión previstos fueron bajo recuento de glóbulos blancos (WBC) o recuento de neutrófilos ($p = 0.0001$), volumen corpuscular medio alto ($p = 0,0001$) y los pacientes de mayor edad ($p = 0.05$)⁽¹⁰⁸⁾. Los predictores hematológicos mencionados también fueron significativos en nuestro trabajo⁽¹⁰⁷⁾. En colitis ulcerosa se realizó un diseño muy parecido al llamado SONIC en Crohn que comparó una combinación de infliximab y azatioprina versus cada uno por separado, ensayo denominado SUCCESS, realizado en 239 pacientes donde en la semana 16 los porcentajes de respuesta fueron para tratamiento combinado e infliximab 77%, 69% versus 50% para azatioprina, con curación mucosa en 63% y 55% versus 37% respectivamente (combinada versus infliximab versus azatioprina $p < 0.001$ versus azatioprina) y la combinación casi duplicó el estatus libre de esteroides (49%) de las otras dos ramas 22 y 24% (versus azatioprina $p = 0.032$).⁽¹⁰⁹⁻¹¹⁰⁾

Azatioprina /6-MP en la Enfermedad de Crohn

La azatioprina o 6-MP se puede utilizar en EC activa, pero por el tiempo hasta el inicio de acción requieren el uso de terapias puente. Una revisión Cochrane de la eficacia de la azatioprina y 6-MP para inducir la remisión en la EC activa demostró beneficio para la terapia con tiopurinas en comparación con el placebo OR 2,36 (95% IC 1.57-3.53) NNT 5, y un efecto ahorrador de corticoides 3.86 (CI 2.14 - 6.96) NTT3. ⁽¹¹¹⁾ El meta-análisis de Pearson demostró beneficio estudiando 67 pacientes en la inducción de remisión (OR 3.09, 95 % CI 2,45-3,91) y 319 en mantenimiento (OR 2,27, IC 95% 1,76-2,93) y en cierre de fistulas OR 4.44 [CI 1.50 to 13.20]. Present y col. Reportó elos que as fistulas cicatrizaron con 6-MP en el 31% versus 6% en el placebo. ⁽¹¹³⁾

También estudiando el mantenimiento de la remisión, una revisión sistemática evaluó siete ensayos clínicos con azatioprina y uno con 6-MP reportando un OR de 2,32 (IC 95%, 1,55-3,49) para la azatioprina y 3,32 (IC 95%, 1,40-7,87) para la 6-MP, pero con un significativo porcentaje de intolerancia. ⁽¹¹⁴⁾ Peiryn Biloulet L, estudió recurrencia clínica y endoscópica a 1 y 2 años, en un metanálisis de 433 pacientes con azatioprina en comparación con controles (placebo con o sin terapia de inducción con antibióticos o mesalamina): los análogos de la purinas fueron más efectivos que los controles en la prevención de la recurrencia clínica a 1 año (13% a 1 año (IC 95%: 8,1- 15,1%), P = 0,021, (NNT) = 13, también a 2 años y adicionalmente en la prevención de la recaída endoscópica en 1 previniendo la graves pero no las muy graves (i3-i4), la tasa de eventos adversos fue mayor que el placebo. ⁽¹¹⁵⁾

Las tiopurinas también mostraron asociación con la curación de la mucosa. ⁽¹¹⁶⁻¹¹⁸⁾ Mantzaris GJ y col. Demostraron una gran superioridad de la azatioprina en producir curación mucosa en enfermedad de Crohn esteroide-dependiente. ⁽¹¹⁶⁾ D'Haens y col. reportaron que entre los pacientes con recurrencia postoperatoria severa en enfermedad ileal refractaria a esteroides, el tratamiento con azatioprina durante al menos 6 meses resultó en la curación de

las lesiones graves. De los pacientes que alcanzaron la remisión clínica el 40% lograron curación ileal completa y 20% parcial. ⁽¹¹⁸⁾

También se utilizó la azatioprina (excluyendo los homo y heterocigotas de baja actividad de TPMT) en la enfermedad de Crohn naïve de reciente comienzo como terapia combinada con infliximab (SONIC) demostrando en 508 pacientes que la combinación es superior (57%) en lograr la remisión sin esteroides que el infliximab solo (44%, p=0.022, y que las otras dos ramas (combinada e infliximab) en la semana 26 fueron superiores a la azatioprina (30%, p=0.001 y 0.006 respectivamente), también en la semana 50, en parte por disminuir la inmunogenicidad, favoreciendo la cicatrización mucosa (44%, 30% vs. 16% p=0.001 y p=0.02 - combinada e infliximab vs. azatioprina). ⁽¹⁰⁹⁾

CONCEPTOS A DESTACAR

Monitoreos

- Si disponible TPMT genotipos/actividad al inicio, Metabolitos 6-MMPR, 6-TG al seguimiento
- Controles indispensables: hemograma, hepatograma, amilase (inicial-discutido), progresivamente semanal /quincenal, mensual, trimestral mientras se trate
- Aumentar progresivamente las dosis
- Tiempo de demora al comienzo de acción= 3 meses
- Cambios en el peso pueden variar las dosis
- Profilaxis de infecciones (igual a anti-TNFs, vacunación)
- (ver <https://www.ecco-ibd.eu> Check list for the preventions of infections)

Tiopurinas en colitis ulcerosa

Mantenimiento de remisión en CU esteroide dependiente:

- Requerimiento de esteroides: más 3 meses, recaída temprana (<3 mese) o recaídas frecuentes

Mantenimiento de la remisión lograda con Anti-TNFs y posterior intolerancia

- Requerimiento de esteroides: más 3 meses, recaída temprana (<3 mese) o recaídas frecuentes

- Mantenimiento de la remisión lograda con corticoides IV y factores predictivos ± Anti-TNFs
- Mantenimiento de la remisión lograda con ciclosporina
- Intolerancia a aminosalicilatos para el mantenimiento de remisión
- Inducción de remisión (tolera puente con esteroides)
- Pouchitis crónica o refractaria

Tiopurinas en enfermedad de crohn

- Mantenimiento de remisión en EC esteroide dependiente:
- Requiere esteroides: más 3 meses, en recaída temprana (<3 meses) o en recaídas frecuentes (>2 / año)
- Mantenimiento de la remisión en EC moderada a severa
- EC Fistulizante (Perianal o intraabdominal)
- Prevención de la recurrencia postoperatoria (alternativa a Anti-TNFs o cirugía)
- En combinación con anti-TNF en EC con factores predictivos del pobre pronóstico

4) METOTREXATE LAS EN EII:

Esta droga inmunosupresora es un inhibidor de la dihidrofolato reductasa, tiene efecto citotóxico pero su efecto antiinflamatorio podría residir en inhibición de la síntesis de citocinas y eicosanoides con modificación de los niveles de adenosina. ⁽¹¹⁹⁾ El metotrexate se reserva generalmente para el tratamiento de EC activa o recidivante en los refractarios o intolerantes a la tiopurinas o agentes anti-TNF, aunque se ha postulado de primera línea. ⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾ Feagan y col. condujeron un estudio controlado con placebo en EC activa corticoide dependiente administrando 25 mg / semana de metotrexate intramuscular con 20 mg (iniciales para luego retirar) de prednisona demostrando remisión libre de esteroides el 39% en comparación con 19% del grupo placebo, p=0.0025 a las 16 semanas, bajando el CDAI a la 4ta semana. ⁽¹²²⁾ Esta eficacia se confirmó en una revisión sistemática. Hubo 17% de suspensiones por efectos adversos versus 2% en placebo. Las dosis de 25 mg / semana son las indicadas la inducción de la remisión. Debido a variabilidad en la absorción de meto-

trexato oral en comparación con la administración parenteral y los resultados de estudios no hay evidencia de eficacia de la vía oral. ^(120,123)

El mantenimiento de la remisión fue estudiado por Feagan en 76 pacientes tratados con 15 mg por semana IM por 10 meses manteniendo la remisión el 65% versus 39% en placebo p=0.0015.

La mayoría coincide en que el tratamiento se puede continuar por más de un año. ⁽¹²⁴⁾

También fue evaluado retrospectivamente su eficacia en el Crohn fistulizante cerrado en un 25% fistulas y parcialmente el 31% ⁽¹²⁵⁾. McDonald JW y col no pudieron avalar desde la evidencia la eficacia en la inducción de remisión debido a que los datos significativos fueron aportados solo por el estudio de Feagan y hubo estudios con metotrexate via oral. ⁽¹²⁶⁾ Un estudio realizado por Lemann en 2000 evaluó la durabilidad de MTX para el mantenimiento de la remisión en una población de los pacientes con un 85% de falla o intolerancia a azatioprina, inducidos con metotrexate 25 mg IM semana por al menos 6 meses y seguidos durante 18 meses adicionales. A la mayoría de los pacientes se les administró 25 mg / sem IM de MTX, y aunque algunos cambiaron la dosis (recibieron oral) el 71% de la población de estudio se mantuvo en remisión durante 1 año y hasta un 52% se mantuvo en remisión después de 3 años. ⁽¹²⁷⁾

A fin de evaluar si el metotrexate mejora el efecto del infliximab se comparó la combinación de los dos con infliximab solo en 126 pacientes estudio doble ciego, controlado con placebo durante 50 semanas, con EC que habían iniciado la terapia de inducción con prednisona (15-40 mg / día) dentro de las 6 semanas previas y en progresivo descenso. En la semana 50, la tasa actuarial de fallas fue 30,6% en el grupo de tratamiento combinado en comparación con 29,8% en el grupo de monoterapia con infliximab, no demostrándose beneficio de combinar metotrexate con infliximab. ⁽¹²⁸⁾

En la colitis ulcerosa no hay datos que avalen su utilización, los datos son discordantes. Un reciente estudio se presentó en el

el congreso ECCO de Barcelona 2015, no demostrándose diferencias en 11 pacientes randomizados a metotrexate y placebo con 25 mg de prednisona a la inclusión, resultando en 32% vs. 20% placebo (NS para mayo score ≥ 2 pero induciendo remisión clínica libre de esteroides en un porcentaje de CU esteroide dependiente significativamente mayor que en placebo ⁽¹²⁹⁾

Efectos adversos del metotrexate

Los efectos adversos durante la administración temprana son principalmente gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarrea y estomatitis; se describieron erupciones de piel y neuritis óptica. Muchos pueden ser limitados por coprescripción de ácido fólico. El metotrexate por estos efectos requiere interrupción en 10-18% y está contraindicado en el embarazo, incluso aconsejándose diferir la concepción varios meses. ⁽¹¹⁹⁾ Se debe hacer aporte de folatos mientras su administración. Los principales efectos a largo plazo son la hepatotoxicidad y neumonitis (estimada en 2.3 casos por cada 100 pacientes-año expuestos). Un estudio de las biopsias hepáticas en pacientes con EII teniendo metotrexate sólo mostró anomalías histológicas leves. Si las TGO se duplican debería suspenderse hasta la normalización. ⁽¹¹⁹⁾

CONCEPTOS A DESTACAR EN EII

- Contraindicado en el embarazo
- Reponer folatos
- Controlar enzimas hepáticas

Metotrexate en colitis ulcerosa

Insuficientes datos

Reciente reporte – no es suficiente evidencia

Metotrexate en enfermedad de crohn

- Desde la evidencia solo los trabajos de Feagan B y col.
- (Pocos trabajos, muestras pequeñas)
- Trabajo significativo: Inducción eficaz por vía intramuscular, 25 mg semanalmente
- Mantenimiento de remisión 15 IM semanalmente
- Tiempo hasta la acción: 8-12 semanas
- Reporte aislado de eficacia en Crohn fistulizante

- El tratamiento combinado con Anti-TNFs no mejora la eficacia de anti-TNFs

4) INHIBIDORES DE LA CALCINEURINA EN LAS EII

La ciclosporina es un undecapéptico lipofílico inmunosupresor de conocido uso en pacientes transplantados. Actúa ligándose a la ciclofilina, un péptido que inhibe la calcineurina, responsable de la activación de factores de transcripción proinflamatorios. ⁽⁸⁴⁾

Ciclosporina en colitis ulcerosa

Ciclosporina en la CU de actividad severa: Lichtiger y col. (Mount Sinai Medical Center) indicaron esta droga por infusión endovenosa continua a dosis de 4 mg/kg durante 10 a 14 días, en pacientes con colitis ulcerosa severa refractaria, luego de 10 días con corticoides intravenosos ⁽¹³⁰⁾. En los respondedores se indicó posteriormente por vía oral en dosis de 6 a 8 mg/kg/peso/día durante 6 meses. El nivel de ciclosporina sérica fue controlado y mantenido entre 400 y 600 $\mu\text{g/l}$. Durante la fase inicial el índice de respuesta fue del 80% con un tiempo medio menor a una semana hasta la respuesta, mantenida en el 69% de los pacientes que continuaron con ciclosporina oral. El porcentaje de éxito global fue del 56%. ⁽¹³⁰⁾ En un estudio controlado realizado posteriormente, también por Lichtiger y col., 20 pacientes fueron randomizados para recibir ciclosporina (N:11) 4 mg/kg/día en infusión continua 14 días o placebo (N:9). Respondieron 9/11 (82%) que pasaron a ciclosporina oral 8 mg/kg/peso, versus ninguno (0/9) en la rama placebo (RR 0.18, 95% CI 0.05–0.64). Del grupo de ciclosporina 27% de los pacientes requirieron colectomía vs 44,4% en el grupo placebo. A seis meses, 6/11 (55%) había requerido cirugía. ⁽¹³¹⁾

Esta caída de la respuesta al pasar a ciclosporina oral se observó en varias series, por lo cual es usual agregar luego azatioprina o mercaptopurina. ⁽¹³²⁻¹³⁵⁾ En Chicago de 36/42 respondieron inicialmente a CsA, 25 (69%) también recibieron MP o AZA, de los cuales 20% requirieron colectomía vs 45% con tiopurinas al seguimiento de 8.5 años. ⁽¹³²⁾ En otra serie 5/19 pacientes

tratados con AZA (26%) fueron sometidos a colectomía durante el seguimiento, en comparación con 9/11 sujetos (81%) que no recibieron mantenimiento AZA ($p = 0.01$). ⁽¹³³⁾

D'Heans G y col. realizaron un estudio randomizando en 30 pacientes con monoterapia (infusión continua de ciclosporina 4 mg/kg/día o metilprednisolona 40 mg/día). Después de ocho días en una segunda fase del estudio, respondieron 9/14 pacientes (64%) con ciclosporina versus con 8/15 (53%) con metilprednisolona. Los respondedores continuaron la misma medicación oral en combinación con azatioprina, y al año 78% de los inicialmente controlados con ciclosporina mantuvieron la remisión comparado con 37% tratados con metilprednisolona. ⁽¹³⁶⁾

Van Assche G y col. realizaron en 73 pacientes un estudio randomizado comparando ciclosporina 4 mg/kg versus 2 mg/kg/día durante 8 días. La respuesta fue similar en ambos grupos: 84.2% (32/38) con 4 mg/kg y 85.7% (32/35) con 2 mg/kg, con un tiempo medio de respuesta de 4 días en ambos grupos. Las proporciones del colectomía a corto plazo fueron 13.1% y 8.6% para 4 mg/kg y 2 mg/kg respectivamente. Los niveles séricos de ciclosporinemia fueron 237 ± 33 con 2mg/kg y 332 ± 43 ng/mL con 4mg/kg. En el grupo de altas dosis (4mg/kg) se observó una mayor frecuencia de hipertensión diastólica y de caída de la filtración glomerular. La indicación de colectomía ante la falta de respuesta fue semejante en ambos grupos. Los autores concluyen que dosis altas de ciclosporina intravenosa no tienen mayor beneficio clínico adicional que 2 mg/kg/p en el tratamiento de la colitis ulcerosa severa. ⁽¹³⁷⁾

Como conclusión, la ciclosporina sistémica en la CU es una terapia de rescate como puente para otras drogas inmunosupresoras como 6-MP o azatioprina o para retrasar el momento quirúrgico en aquellos pacientes no aptos clínica o psicológicamente. Resultados preliminares de un estudio de Doménech E y col. sugieren que la ciclosporina oral administrada en continuidad a la intravenosa como puente hacia la azatioprina/6-MP no es indispensable. Las probabilidades acumuladas de

colectomía fueron a 1, 3 y 5 años 29%, 35% y 42% respectivamente, similares a la literatura. ⁽¹³⁸⁾

Los niveles de ciclosporina deben mantenerse en 150–250 ng/ml con dosis de 2 mg/kg/day or 300–350 ng/ml con dosis de 4 mg/kg/día. La dosis se ajusta para niveles los dos primeros días y luego cada tres días. Se reduce al 50% si la creatinina aumenta el 30%, o si el clearancede creatinina cae el 20%. En la fase oral se realiza control semanal 1 mes y luego cada 2 semanas. ^(131,139)

En un estudio randomizado Lahaire D y col. Compraron en 115 CU severas infliximab con ciclosporina (2 mg / kg por día con infliximab 5 mg / kg / p) durante 1 semana, con azatioprina en día 7 en respondedores, seguido hasta el día 98. Al día 7 respondieron el 85% de los 2 grupos, con porcentajes de falla y de efectos adversos similares. La colectomía fue en el 18% en el grupo con ciclosporina y 21% con infliximab ($p = 0.66$). ⁽¹⁴⁰⁾

Ciclosporina en enfermedad de Crohn: Los resultados de estudios con ciclosporina muestran resultados inconsistentes. ⁽¹¹⁹⁾. Un ensayo único ha informado de la eficacia de CsA oral en el tratamiento de la EC en pacientes resistentes a esteroides o intolerantes. Después de dos meses, 59% de los pacientes tratados con CsA mejoraron, en comparación con 32% en el grupo placebo ($p = 0.032$) ⁽¹⁴¹⁾. Otros tres ensayos fueron decepcionantes. ⁽¹⁴²⁻¹⁴⁵⁾

Efectos adversos de la ciclosporina

Si bien los resultados demuestran que la mayoría de las complicaciones son reversibles, la descripción de fallecimientos por la droga indica que debe ser utilizada con precaución. Debe utilizarse en centros terciarios. Las más comunes son parestesias, hipertensión, la hipomagnesemia, hipertrofia y cefaleas. Las severas son insuficiencia renal, infecciones, convulsiones, y anafilaxia, muerte (se reportó 2 al 3%). Tanto la presencia de hipocolesterolemia (inferior a 120 mg / dl) e hipomagnesemia (inferior a 1,5 mg / dl) aumenta significativamente el riesgo de convulsiones. La dosis de 2 mg / kg / día tiene menor toxicidad

dad. Se recomienda profilaxis para *Pneumocystis carinii*.^(41,137)

CONCEPTOS A DESTACAR EN EII

- Efectos adversos; requerido experiencia en el manejo
- 2 mg/kg son tan efectivos como 5 mg/kg con menores efectos adversos
- Precauciones: Monitoreo niveles séricos y función renal, (ciclosporinemia, clearance de creatinina)
- Hipomagnesemia, hipocolesterolemia, no hacer
- Profilaxis para *Pneumocystis carinii*
- Droga puente, pierde eficacia en la fase oral

Ciclosporina en colitis ulcerosa

- Como terapia de rescate en la CU severa
- Por vía endovenosa, acción entre 4 y 7 días
- El mantenimiento con tiopurinas disminuye las colectomías a largo plazo

Ciclosporina en enfermedad de Crohn

No hay datos suficientes que avalen su utilización

Tacrolimus en las EII

En enfermedad de Crohn: Una revisión sistemática pudo incluir solo 127 pacientes tratados con tacrolimus. Los porcentajes de remisión fueron: Crohn luminal 44,3%, perianal (uso sistémico) 28,6%. Combinando los datos de dos estudios que utilizan tacrolimus tópico el 35,7% de los pacientes alcanzaron la remisión y el 28,6% respuesta parcial. Hubo 16% de casos con nefrotoxicidad reversible. Estos datos parecen apoyar un grado de eficacia, pero se necesitan estudios de alta calidad. En síntesis, la experiencia limitada con tacrolimus es insuficiente para recomendar su uso general para el tratamiento de enfermedades inflamatorias intestinales (Colitis ulcerosa o Enfermedad de Crohn).^(119,146)

TACROLIMUS

Reportes que sugieren posible eficacia
Experiencia limitada no puede avalarse su utilización

5) ANTIBIOTICOS EN LAS EII

Los antibióticos fueron evaluados en estudios de escaso tamaño de muestra en la enfermedad de Crohn luminal, perianal y en la prevención de la recaída post-quirúrgica. En la enfermedad de Crohn luminal son escasamente usados en la actualidad.⁽¹¹⁹⁾

Metronidazol: Sutherland y col compararon la eficacia del metronidazol con placebo (n 105) para inducir la remisión, no encontrando diferencia significativa en los porcentajes de respuesta, pero si se detectó con metronidazol (ramas de 10 y 20 mg/kg /peso /d) una disminución significativamente mayor del CDAI (p = 0.002) limitada a los pacientes con compromiso colónico, Sin embargo, hubo un porcentaje considerable de efectos adversos y abandonos del estudio.⁽¹⁴⁷⁾ Ursing y col reportaron un ensayo cruzado de 16 semanas donde el metronidazol fue similar a sulfasalazina, pero en la segunda fase cruzada hubo mas respuestas en la rma metronidazol en los que fallaron a sulfasalazina que viceversa.⁽¹⁴⁸⁾ Los eventos adversos en los pacientes tratados con metronidazol pueden incluir náuseas, sabor metálico, reacción tipo disulfiram y neuropatía periférica (pacientes con 15-20 mg / kg/d con una dosis acumulativa de > 30 g)⁽¹⁴⁹⁾

Ciprofloxacina: en un estudio de 40 pacientes abierto de seis semanas, no hubo diferencia entre la ciprofloxacina (1 g / día) y mesalazina (4 g / día) reponiendo alrededor de la mitad de los pacientes en cada rama.⁽¹⁵⁰⁾ En otro estudio no hubo diferencias significativas entre la combinación de ciprofloxacina y metronidazol (1 g / día cada una) versus metilprednisolona, pero si una tendencia de la metilprednisolona para mayor eficacia (remisión a las 12 semanas del 46% y 63%, respectivamente).⁽¹⁵¹⁾ Adicionalmente ambos antibióticos se utilizan en las complicaciones perianales.^(32,152-155)

Enfermedad de Crohn perianal: Berstein y col. trataron con metronidazol a 21 pacientes con enfermedad perianal refractaria durante 8 semanas presentando mejoría el 83% de los casos y cicatrización el 38%, pero 1/3 tuvieron efectos adversos.⁽¹⁵⁴⁾ Brandt LJ y col. trataron 26 pacientes por 12 meses con 50% de mejoría y, 25% de remisión; sólo 28% de los que discontinuaron permanecieron sin recaída.⁽¹⁵⁵⁾ Las parestesias dosis relacionadas fueron del 50% en tratados por mas de 6.5 meses. La ciprofloxacina asociada con adalimumab demostró tener mayor respuesta clínica que adalimumab mas placebo (p = 0,047) en 76 pacientes con EC con enfermedad fistulizante perianal activa a 12 semanas, pero no en la semana 24.⁽¹⁵²⁾ Prevención de la recaída post-quirúrgica: Nitrimidazoles en la recaída post-quirúrgica de la resección por enfermedad de Crohn. En pacientes con resección ileal curativa y anastomosis primaria los nitroimidazoles: metronidazol (n 60) indicado durante 3 meses y el ornidazol (n 80) indicado durante 1 año, disminuyeron en respectivos estudios las lesiones endoscópicas severas en comparación con placebo y los porcentajes de recaída clínica (significativamente menor al año) se equipararon al 2do y 3er año de la cirugía, con el antibiótico suspendido. Sin embargo los efectos adversos fueron mayores al placebo.⁽¹⁵⁶⁻¹⁵⁷⁾ En estudios recientes se incluye el metronidazol como tratamiento post-operatorio inmediato derate 3 meses dentro de algoritmos para el la prevención de la recaída en la enfermedad de Crohn luego de una resección intestinal.⁽¹⁵⁸⁾

INTEGRACIÓN DE TRATAMIENTOS

COLITIS ULCEROSA

Estrategias terapéuticas según la localización y actividad

Actividad leve: Si previamente no está tratado se indica mesalazine en dosis ≥ 3 g o sulfalazine (de similar eficacia, con mayor grado de intolerancia). Si el paciente ya está tratado, puede ser suficiente aumentar las dosis de aminosalicilatos (controlado en meta-análisis).

Extensión de la CU:

A) Proctitis: mejor pronóstico que la enfermedad extensa pero hay casos refractarios que requieren inmunosupresión. Los supositorios de mesalazine son de gran utilidad. El tratamiento rectal tiene mayor eficacia que el oral. El tratamiento combinado es el más eficaz.

B) Los pacientes con enfermedad izquierda deben combinar aminosalicilatos orales (SAPS/mesalazine) con enemas o espumas. Si no hay respuesta debe indicarse Prednisona 40 mg, ocasionalmente 60 mg, con descenso gradual y suspensión a 8-12 semanas.

C) En la enfermedad extensa, si el paciente ya estaba tratado con mesalazine, se indica prednisona vía oral, pudiendo agregarse tratamiento tópico rectal para los síntomas.

Actividad moderada (o leve sin respuesta)

- Si el paciente ya estaba tratado con SAPS/mesalazine se agrega prednisona 40mg/ día, ocasionalmente 60 mg (según antecedentes) con descenso gradual y suspensión en 8 a 12 semanas. Si no responde, debe hospitalizarse para corticoides endovenosos.
- En la enfermedad corticoideodependiente debe evaluarse tratamiento inmunosupresor con azatioprina o 6 MP, recordando que tarda 3 meses en hacer efecto. La dosis debe aumentarse progresivamente, y requiere monitoreo.
- El infliximab, adalimumab y el golimumab son también opciones en la enfermedad moderada a severa corticoideodependiente o refractaria.

Actividad severa (o moderada sin respuesta)

El paciente debe ser hospitalizado, ya que la colitis ulcerosa severa constituye una emergencia médica, que requiere manejo multidisciplinario, incluyendo cirujanos coloproctólogos.

Tratamiento: Corticoides intravenosos (metilprednisolona 60 mg / 24h o hidrocortisona 400 mg día o prednisona 60 mg), por 5 a 10 días si responde, pero se evalúa a los pacientes al 3er día para decidir un cambio de conducta.

Si no responde debe optarse entre infusiones de infliximab, ciclosporina EV o cirugía.

Actualmente, (disponemos acceso) realizamos infliximab reglado a largo plazo. Lo preferimos a ciclosporina por la facilidad del manejo, no necesidad ciclosporinemia y posibilidad de seguir con la misma droga a largo plazo.

La ciclosporina pierde eficacia al pasarla a vía oral, y si no se usan inmunosupresores, el índice de colectomía a largo término es elevado.

Si se presenta un megacolon tóxico en el curso o inmediato a corticoides intravenosos la decisión quirúrgica no debe prolongarse.

INTEGRACIÓN DEL TRATAMIENTO ENFERMEDAD DE CROHN

Estrategias terapéuticas según la localización y actividad

Actividad leve

A) Crohn ileocecal o ileal localizado: el tratamiento de elección es budesonida oral (9 mg/d)

B) Colon distal o izquierdo: aunque discutido, puede usarse mesalazina rectal en enemas o espumas (si es solo rectal supositorios) ± Sulfasalazina (discutido) (Ver D si compromete recto)

C) Colon extenso: para inducción: corticoides como puente a un tratamiento para el largo plazo (azatioprina/6MP y ante intolerancia usar biológicos). (Ver D)

D) Compromiso rectal (imágenes, endoscopia) mayor que el esperado para una clínica leve (más allá de los síntomas) es conveniente azatioprina/6MP para mantenimiento, con un curso de corticoides como puente.

E) Compromiso esófago / gastroduodenal: indicar un inhibidor de la bomba de protones asociado a corticoides y escalar a azatioprina/6MP o anti-TNFs para mantenimiento (por el pronóstico)

F) Compromiso de intestino delgado extenso (o localizada no ileal/ileocecal): inducción con corticoides como puente a azatioprina/6MP o ante intolerancia o factores individuales del paciente Anti-TNFs, en lesión extensa subir el umbral para Anti-TNFs es una opción).

Actividad: moderada o leve sin respuesta
Prednisona oral (40 y ocasionalmente 60 mg por día), disminuyendo y descontinuada en aproximadamente 8 a 12 semanas)

A) Crohn ileocecal o ileal localizado: Budesonida oral 9 mg, sino responde prednisona 40 mg 8 a 12 semanas. Indicar azatioprina/6-MP de mantenimiento (ante intolerancia o factores individuales del paciente, evaluar biológicos).

B) Colon distal o izquierdo: Prednisona (pueden combinarse tratamientos tópicos rectales)

C) Crohn de colon extenso: indicar corticoides como puente, azatioprina/6-MP de mantenimiento (por intolerancia o factores individuales del paciente evaluar biológicos).

D) Compromiso del recto: prednisona oral para inducción, tópicos rectales, azatioprina/6MP para mantenimiento y ante intolerancia o factores individuales del paciente: biológicos. Si el compromiso estructural (imágenes, endoscopia) es severo indicar anti-TNFs o tratamiento combinado.

E) Compromiso esófago / gastroduodenal: indicar inhibidor de la bomba de protones asociado a corticoides y escalar a anti-TNFs para mantenimiento.

F) Lesión de Intestino Delgado extensa (o localizada no ileal/ileocecal): budesonida 9 mg, mantenimiento con anti-TNFs (evaluar combinado si es extensa)

Actividad severa o moderada sin respuesta
Los pacientes con enfermedad activa grave deben ser hospitalizados.

Inducción: corticoides intravenosos y rápida evaluación (3 a 7 días) para eventual la indicación de los anti-TNFs ± azatioprina/6MP o cirugía si necesaria. También los anti-TNFs podrían utilizarse a partir del primer día (si tiene estudios para prevención de riesgos)

- Descartar abscesos, perforación, enfermedad fibro-estenotante obstructiva intratable medicamente, megacolon tóxico.
- Escalar a anti-TNFs con o sin tiopurinas.
- Enfermedad moderada (Refractariedad): a corticoides orales (1 a 4 semanas)
- Enfermedad moderada refractaria a Azatioprina/6MP 3 meses o intolerante.
- Enfermedad moderada con pobre pronóstico (ulceraciones profundas, enfermedad del intestino delgado, lesión rectal severa (ya mencionada), complicaciones: fistulas internas, estenosis no irreversibles, fistulas perianales (y factores reportados con riesgo de 91%-93% para 2 o 3 criterios respectivamente (edad de inicio inferior a 40 años, debut con necesidad de tratamiento con esteroides y presencia de la enfermedad perianal)).⁽¹⁴⁷⁾

La evidencia muestra que la terapia anti-TNF es más eficaz cuando el tratamiento es iniciado precozmente.⁽¹⁴⁸⁾

Cuando escalar a Anti-TNFs

1. Refractariedad a corticoides
2. Corticoideo dependencia con intolerancia significativa a un puente con corticoides (inducción con azatioprina / 6-MP demora de 3 meses),
3. Recaída bajo medicamentos inmunosupresores (ya optimizados),
4. Ulceraciones profundas,
5. Compromiso de recto severo
6. Fístulas intestinales u enterocutáneas
7. Fístulas perianales complejas o no respuesta de las simples
8. Comportamiento estenosante con expectativas de reversibilidad.
9. No respuesta a inmunosupresores
10. No respuesta a corticoides intravenosos

OTRAS FORMAS DE OPTIMIZAR

- Tratamiento combinado (infliximab más tiopurinas): más eficiente que monoterapia en casi todos los estudios, pero la combinación es controvertida en el caso de adalimumab.
- Esta puede ser una optimización adicional a la de incrementar dosis o acortar intervalos de anti-TNFs
- Mantenimiento de remisión con anti-TNFs: el tratamiento reglado es mejor que el episódico.
- Todos los agentes anti-TNF son más efectivos en una etapa temprana (< 2 años)⁽¹⁴⁶⁾

Recomendaciones especiales

Lesión obstructiva sin evidencia significativa de inflamación activa: razonable realizar cirugía inicial.

Lesión extensa del intestino delgado (> 100 cm) con estenosis: las estricturoplastias múltiples (mayor recomendación en estenosis <10 cm) son preferibles a las resecciones⁽¹¹⁹⁾

- Dilatación endoscópica de estenosis ≤4 cm: habitualmente eficaz/segura⁽¹⁵⁹⁾ (> en recidiva post-resecciones ileocolónicas)
- No se recomienda estricturoplastia en el colon (controvertido).
- La terapia anti-TNFs es el mejor tratamiento para pacientes que no responden a la terapia inicial.
- Sin embargo, se requiere cirugía en algunos pacientes complicados
- La estrategia terapéutica para un individuo debe ser una decisión conjunta entre el paciente, el clínico gastroenterólogo y el cirujano
- El Crohn fistulizante requiere un equipo multidisciplinario, el manejo inicial es distinto en fístulas perianales simples y complejas

CONCLUSIONES

La rápida optimización del tratamiento convencional es crucial para el futuro del paciente.

La meta propuesta es lograr la remisión clínica y curación de la mucosa para disminuir la recaída y prevenir complicaciones. El estrecho control de lesión endoscópica (cicatrización mucosa) con el agregado de biomarcadores séricos (proteína C reactiva) y fecales (calprotectina), o como sustitutos en algunos períodos, e imágenes para evaluar lesiones estructurales son también propuestas promisorias.⁽⁵⁾

La optimización que va más allá de los síntomas clínicos, podría cambiar la historia natural. La evaluación actual se basa en factores predictivos y el riesgo beneficio de cada droga para cada paciente individual, comparándolos con el riesgo del procedimiento o de la enfermedad.⁽¹⁶⁰⁻¹⁶¹⁾

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pariente B, Cosnes J, Danese S. Development of the Crohn's Disease Digestive Damage Score, the Lemann Score-Inflamm Bowel Dis 2011;17:1415
2. Torres J, Billioud V, Sachar DB et al. Ulcerative colitis as a progressive disease: The forgotten evidence. Inflamm Bowel Dis 2012; 18: 1356-1363.
3. Torres J, Billioud V, Peyrin-Biroulet L et al. Ulcerative colitis as a sole mucosal disease: another misunderstanding? Gut. 2012;61:633.
4. Sandborn WJ, Hanauer S, Van Assche C et al. Treating beyond symptoms with a view to improving patient outcomes in inflammatory bowel diseases. Journal of Crohn's and Colitis 2014; 8, 927-935
5. Panaccione R, Colombel JF, Louis E, et al. Evolving Definitions of Remission in Crohn's Disease. Inflamm Bowel Dis 2013;19:1645-1653
6. Svartz N. Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. A. Therapeutic results in rheumatic polyarthritis. B. Therapeutic effects in ulcerative colitis. C. Toxic manifestations in treatment with sulfanilamide preparations. Acta Med Scand 1942;110: 580-598
7. Azad Khan A.K., Piris J., Truelove S.C. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. Lancet 1977;2:892-895.
8. Caprilli R, J Cesarini M, Angelucci E. Journal of Crohn's and Colitis 2009; 3, 149-156
9. Hanauer, S, Schwartz, J, Robinson, M. et al, Mesalamine capsules for treatment of active ulcerative colitis: results of a controlled trial. Pentasa Study Group. Am J Gastroenterol. 1993;88:1188-1197.
10. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, et al. Delayed-release oral mesalamine at 4.8 g/day (800 mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: The ASCEND II trial. Am J Gastroenterol. 2005;100:2478-85.
11. Lichtenstein GR, Ramsey D, Rubin DT. Randomised clinical trial: delayed-release oral mesalazine 4.8 g/day vs. 2.4 g/day in endoscopic mucosal healing—ASCEND I and II combined analysis. Aliment Pharmacol Ther 2011;33:672-8.
12. Sandborn WJ, Regula J, Feagan B et al. Delayed-Release Oral Mesalamine 4.8 g/day (800-mg Tablet) Is Effective for Patients With Moderately Active Ulcerative Colitis Gastroenterología 2009; 137: 1934-1943
13. Ford, A. C., Achkar, J. P., Khan, K. J., et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol 2011: 106, 601-16.
14. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. Gastroenterology 2007;132:66-75.
15. Kruis W, Bar-Meir S, Feher J, et al The optimal dose of 5-aminosalicylic acid in active ulcerative colitis: a dose-finding study with newly developed mesalamine. Clin Gastroenterol Hepatol. 2003 Jan;1:36-43.
16. Safdi AV. Cohen RD. Review article: increasing the dose of oral mesalazine therapy for active ulcerative colitis does not improve remission rates Aliment Pharmacol Ther 2007; 26, 1179-1186.
17. Gomollón Fernando, García-López Santiago, Sicilia Beatriz. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU
18. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, Mross M, Vinter-Jensen L, Borner N, et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2009;7:762-9.
19. Leifeld L, Pfützer R, Morgenstern J, et al. Mesalazine granules are superior to Eudragit-L-coated mesalazine tablets for induction of remission in distal ulcerative colitis - a pooled analysis. Aliment Pharmacol Ther. 2011;34:1115-22.
20. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5: 95-102.

21. Kane, S., Huo, D., Aikens, J et al. 2003. Medication non adherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med*, 114, 39-43.
22. van Bodegraven AA, Boer RO, Sindram JW, et al Distribution of mesalazine enemas in active and quiescent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1996;10:327-32.
23. Safdi M DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1867-71.
24. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, Gassul M, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut*. 2005;54:960-5
25. Hanauer. S. Dose-ranging study of mesalamine (Pentasa) enemas in the treatment of acute ulcerative proctosigmoiditis: results of a multicentered placebo-controlled trial: the U.S. PENTASA Enema Study Group. *Inflamm Bowel Dis*, 1998; 4: 79-83
26. Hartmann F, Stein J; BudMesa-Study Group Clinical trial: controlled, open, randomized multicentre study comparing the effects of treatment on quality of life, safety and efficacy of budesonide or mesalazine enemas in active left-sided ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:3:368-76.
27. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997; 40:775.
28. Nikfar S, Rahimi R, Reizaie A, Abdollahi M. A meta-analysis of the efficacy of sulfasalazine in comparison with 5-aminosalicylates in the induction for improvement and maintenance of remission in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2009;54, 1157-11-70
29. Singleton, J. W., Hanauer, S. B., Gitnick, G. L., Peppercorn, M. A., Robinson, M. G., Wruble, L. D. & Krawitt, E. L.. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. Pentasa Crohn's Disease Study Group. *Gastroenterology* 1993, 104, 1293-301.
30. Tremaine, W. J., Schroeder, K. W., Harrison, J. M. & Zinsmeister, A. R.. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the oral mesalamine (5-ASA) preparation, Asacol, in the treatment of symptomatic Crohn's colitis and ileocolitis. *J Clin Gastroenterol*, 1994; 19, 278-82.
31. Hanauer SB, Sandborn W. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology Management of Crohn's disease in adults. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 635-43
32. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn. WV. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 28, 674-688
33. Lichtenstein G, Hanauer SB, Sandborn WJ. Management of Crohn's Disease in Adults *Am J Gastroenterol* 2009; 104:465-483
34. Hanauer, S. & Stromberg, U.. Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's disease: A meta-analysis of double-blind, placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2004; 2, 379-88.
35. Messori A, Brignola C, Trallori, et al. Effectiveness of 5-aminosalicylic acid for maintaining remission in patients with Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:692-8.
36. Salomon P, Kornbluth A, Aisenberg J, Janowitz H. - How effective are current drugs for Crohn's disease? A meta-analysis. *J Clin Gastroenterol* 1992; 14:211-5.
37. Akobeng A K, Gardener E. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of medically-induced remission in Crohn's disease. *Base de Datos Cochrane Syst Rev* 2005; 1: CD003715
38. Steinhart AH, Hemphill D, Greenberg GR. Sulfasalazine and mesalazine for the maintenance therapy of Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2116-24.
39. Camma, C., Giunta, M., Rosselli, M. et al. 1997. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: a meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology*, 113, 1465-73.
40. Steinhart A.H., Forbes A., Mills E.C., et al. Systematic review: the potential influence of mesalazine formulation on maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 25, 1389-1399.
41. Dignass, A., Lindsay, J. O., Sturm, A., et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*, 6, 991-1030.
42. Malchow, H., Ewe, K., Brandes, J. W., European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1984; 86, 249-66.
43. Summers, R. W., Switz, D. M., Sessions, et al. National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology*, 1979; 77, 847-69.
44. Taffet S.L. and Das K.M. Sulfasalazine adverse effects and desensitization. *Dig. Dis. Sci*. 1983; 28:833-842
45. Das KM, Eastwood MA, Mc Manus JPA and Circus SW. Adverse reactions during salicylazo-sulphapyridine therapy and the relation with drug metabolism and acetylator phenotype. *N. Engl J Med* 1973; 289:491.
46. Toth A. Reversible toxic effect of salicylazosulphapyridine on semen quality. *Fertil Steril* 1979, 31:533-40,
47. Ransford, R. A. & Langman, M. J.. Sulphasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. 2002; *Gut*, 51, 536-9.
48. Ireland A and Jewell DP. Sulphasalazine and the new salicylates. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1:43,1989. (35)
49. Jänerot G. Newer 5 aminosalicylic acid based drugs in chronic inflammatory bowel disease. *Drugs* 37:73-86,1989.
50. Hanauer SB, Smith M. Critical drug reappraisal: olsalazine. *Drug Ther. Bull.* 21:57, 1991. (39)
51. Loftus, E. V., Jr., Kane, S. V. & Bjorkman, D. 2004. Systematic review: short-term adverse effects of 5-aminosalicylic acid agents in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*, 19, 179-89.
52. Van Staa, T. P., Travis, S., Leufkens, H. G. et al 5-aminosalicylic acids and the risk of renal disease: a large British epidemiologic study. *Gastroenterology*, 2004.126, 1733-9.
53. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1954;2:375-8.
54. Truelove S. Medical management of ulcerative colitis and indications for colectomy. In: *Inflammatory Bowel Disease*. (Eds. Järnerot G., Lennard-Jones J, Truelove S.) Corona AB and Astra Publishers, Malmo, Sweden, 15:361-376, 1992. Rice-Oxley JM, Truelove SC. Ulcerative colitis course and prognosis. *Lancet* 1950;255:663-6
55. Rice-Oxley JM, Truelove SC. Ulcerative colitis course and prognosis. *Lancet* 1950;255:663-6.
56. Van Assche, G., Dignass, A., Panes et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Definitions and diagnosis. *J Crohns Colitis*, 2010; 4, 7-27.
57. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M et al. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut*. 1994;35:360-2
58. Singleton JW, Law DH, Kelley ML Jr et al National Cooperative Crohn's Disease Study: adverse reactions to study drugs. *Gastroenterology*. 1979;77:870-82
59. Truelove SC, Witts LJ Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1954 14;2:375-8.
60. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-8
61. Lennard-Jones JE, Longmore AJ, Newell AC, Wilson CW, Jones FA. An assessment of prednisone, salazopyrin, and topical hydrocortisone hemisuccinate used as out-patient treatment for ulcerative colitis. *Gut* 1960;1:217-22.

62. Truelove SC, Watkinson G, Draper G. Comparison of corticosteroids and sulphasalazine therapy in ulcerative colitis. *Br Med J* 1962;2:1708-11.
63. Lennard-Jones JE, Misiewicz JJ, Connell AM, et al. Prednisone as maintenance treatment for ulcerative colitis in remission. *Lancet* 1965; 1:188-189.
64. Munkholm P, Michetti P, Probert CS, et al. Best practice in the management of mild-to-moderately active ulcerative colitis and achieving maintenance of remission using mesalazine. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:912-6.
65. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet* 1974;1067-70.
66. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:103-10.
67. Janerot G., Rolny P, Sandberg-Gertzén H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 89:1005-1013, 1985.
68. Sandborn W. J., Travis, S., Moro, L. et al. Once-daily budesonide MMX(R) extended-release tablets induce remission in patients with mild to moderate ulcerative colitis: results from the CORE I study. *Gastroenterology*, 2012, 143, 1218-26 e1-2.
69. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatments in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 1997;40:775-81.6.
70. Danielsson A, Hellers G, Lyrenas E et al. A controlled randomized trial of budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1987;22:987-92.
71. Hanauer SB, Robinson M, et al. Budesonide enemas for the treatment of active distal ulcerative colitis and proctitis:
72. Sandborn WJ, Bosworth B, Zakko S et al. Budesonide foam induces remission in patients with mild to moderate ulcerative proctitis and ulcerative proctosigmoiditis- *Gastroenterology*. 2015, 148:740-750.
73. Faubion WA Loftus EV Jr, Harmsen WS et al. The natural history of corticosteroid therapy for IBD: a population-based study. *Gastroenterology* 2001; 121: 255-260.
74. Steinhart, A. H., Ewe, K., Griffiths, A. M. et al. Corticosteroids for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003 CD000301.
75. Otley, A. & Steinhart, A. H. 2005. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, CD000296.
76. Rutgeerts, P., Löfberg, R., Malchow, H., Lamers, C., Olaison, G., Jewell, D. et al. (1994) A comparison of budesonide with prednisolone for active Crohn's disease. *N Eng J Med* 331: 842-845.
77. Prantera C. Glucocorticosteroids in the treatment of inflammatory bowel disease and approaches to minimizing systemic activity. *Ther Adv Gastroenterol* (2013) 6(2) 137-156
78. Benchimol, E., Seow, C., Otley, A. and Steinhart, A. (2009) Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* (1): CD002913.
79. Lindmark B. PhD, MD. Short and term steroid side effects: the importance for patients with inflammatory bowel disease. In: *Reviewing steroids in the treatment of Inflammatory Bowel Disease*, Research and Clinical Forums. Ed. Wells Medical England, vol 15, n 5, 35-41, 1993. (86)
80. Toruner, M., Loftus, E. V., Jr., Harmsen, W. S. et. Al J Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 2008. 134, 929-36.
81. Lichtenstein, G. R., Feagan, B. G., Cohen, R. D et al.. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2006; 4, 621-30.
82. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:1699-708.
83. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP and Wolke A. 6-MP in management of inflammatory bowel disease. Short and long term toxicity. *Ann Intern Med* 111:641, 1989.
84. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91:423-33.
85. Dubinsky MC. Optimizing immunomodulator therapy for inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2003;5:506-11. Review.
86. Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Utilisation of erythrocyte 6-thioguanine metabolite levels to optimize azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001;48:642-6.
87. Sandborn WJ. Pharmacogenomics and IBD: TPMT and thiopurines. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 Feb;10 Suppl 1:S35-7.
88. Frei P, Biedermann L, Nielsen OH et al. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2013 19: 1040-1048.
89. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B, Soule JC, Modigliani R, Touze Y, Catala P, Libersa C, Broly F. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000;118:1025-30.
90. Korelitz BH. Antimetabolites in Inflammatory Bowel Disease. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 57:297 304, 1990.
91. Toruner M, Loftus EV Jr, Harmsen WS, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929-36
92. Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2000;118:1018-24.
93. Fraser AG, Jewell DP. Long-term risk of malignancy after treatment of inflammatory bowel disease with azathioprine
94. Louis E, Irving P, Beaugerie L et al. Use of Azathioprine in IBD: Modern Aspects of an Old Drug. *Gut*. 2014;63:1695-1699.
95. Korelitz BI, Mirsky FJ, Fleisher MR, et al. Malignant neoplasms subsequent to treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:3248 - 3253.
96. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005;54:1121-1125
97. Beaugerie L, Brousse, Bouvier AM et al; CESAME Study Group. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 374: 1617-1625
98. Siegel Ca, Marden SM, Persing SM et al. Risk of Lymphoma Associated With Combination Anti-Tumor Necrosis Factor and Immunomodulator Therapy for the Treatment of Crohn's Disease: A Meta-Analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2009;7:874-881
99. Navarro JT, Ribera JM, Mate JL, et al. Hepatosplenic T-gamma delta lymphoma in a patient with Crohn's disease treated with azathioprine. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:531-533
100. Rosh JR, Gross T, Mamula P. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: a cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13:1024-30.
101. Peyrin-Biroulet, L. et al. Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* (2011). 141, 1621-1628
102. Bo Shen, Feza H. Remzi, et al. A Proposed Classification of Ileal Pouch Disorders and Associated Complications After Restorative Proctocolectomy *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:145-158
103. Gisbert JP, Linares PM, McNicholl AG, et al. Meta-analysis: efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 30:126-137.
104. Timmer A, McDonald JW, Macdonald JK. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD000478.

105. Ohno K, Masunaga Y, Ogawa R, et al. [A systematic review of the clinical effectiveness of azathioprine in patients with ulcerative colitis]. *Yakugaku Zasshi* 2004; 124: 555-560.
106. Ardizzone S, Maconi G, Russo A et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 47-53
107. Sambuelli A, Gil AH, Negreira S et al- Steroid-Dependent UC. Colectomy Risk at 5 Years Follow-up With Thiopurine Therapy. *Gastroenterology*. 2010, Volumen 138, 5, Pag S-692
108. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485-489.
109. Colombel, J. F., Sandborn, W. J., Reinisch, W., et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*, 2010, 362, 1383-95. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1383-139
110. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S et al. Combination Therapy With Infliximab and Azathioprine Is Superior to Monotherapy With Either Agent in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2014;146:392-400
111. Sandborn, W., Sutherland, L., Pearson, D. Et Al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000. CD000545.
112. Pearson, D. C., May, G. R., Fick, G. H. Et Al. 1995. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*, 123, 132-42.
113. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med*. 1980 May 1;302(18):981-987.
114. Prefontaine E, Sutherland LR, Macdonald JK, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jan 21;CD000067.
115. Peyrin-Biroulet L, Deltenre P, Ardizzone S, D'Haens G, Hanauer SB, Herfarth H. et al. Azathioprine and 6-mercaptopurine for the prevention of postoperative recurrence in Crohn's disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2089-96
116. De Cruz, P., Kamm, M. A., Prideaux, et al. Mucosal healing in Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*, 19, 429-44.
117. Mantzaris GJ, Christidou A, Sfakianakis M et al. Azathioprine is superior to budesonide in achieving and maintaining mucosal healing and histologic remission in steroid-dependent Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15:375-82.
118. D'Haens G, Geboes K, Ponette E. Healing of Severe Recurrent Ileitis With Azathioprine Therapy in Patients With Crohn's Disease *Gastroenterology* 1997;112:1475-1481
119. Dignass A., Van Assche G., Lindsay JO et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current Management. *Journal of Crohn's and Colitis* (2010) 4, 28-62
120. Swaminath A, Taunk R, Lawlor G et al.. Use of methotrexate in inflammatory bowel disease in 2014: A User's Guide. *World J Gastrointest Pharmacol Ther* 2014; 5: 113-121
121. Fraser, A. G. 2003. Methotrexate: first-line or second-line immunomodulator? *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 15, 225-31.
122. Feagan, B. G., Rochon, J., Fedorak, R. N., et al. Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. The North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med*, 1995.332, 292-7.
123. Hamilton RA, Kremer JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol*. 1997;36:86-90.
124. Feagan BG, Fedorak RN, Irvine EJ, et al. A comparison of methotrexate with placebo for the maintenance of remission in Crohn's disease. North American Crohn's Study Group Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 1627-1632
125. Mahadevan U, Marion JF, Present DH. Abstract Fistula response to methotrexate in Crohn's disease: a case series. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 15;18:1003-8.
126. McDonald JW, Tsoulis DJ, Macdonald JK et al. for induction of remission in refractory Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 12: CD003459
127. Lémann M, Zenjari T, Bouhnik Y et al- Methotrexate in Crohn's disease: long-term efficacy and toxicity. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1730-1734
128. Feagan B, MacDonald JWD, Panaccione R, et al. Methotrexate in combination with infliximab is no more effective than infliximab alone in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2014;146:681-688.
129. Carbonnel1, J.F. Colombel2, J. Filippi3, Methotrexate for corticosteroid-dependent ulcerative colitis: results of a placebo randomized controlled trial. . www.ecco-ibd.eu/index.php/publications/congress-abstract-s/abstracts-2015- OP023, ECCO Congress Barcelona
130. Lichtiger S. Cyclosporin therapy in inflammatory bowel disease: open-label experience. *Mt Sinai J Med* 57:315-319,1990.
131. Lichtiger, S., Present, D. H., Kornbluth, A et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. 994. *N Engl J Med*, 330, 1841-5.
132. Cohen RD, Stein R, Hanauer SB. Intravenous cyclosporin in ulcerative colitis: a five-year experience. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1587-92.
133. Moskovitz DN, Van AG, Maenhout B, et al. Incidence of colectomy during long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:760-5 Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, et al.
134. Lemann M, et al. Intravenous cyclosporine in attacks of ulcerative colitis: short-term and long-term responses. *Dig Dis Sci* 1996;41:2471-6.
135. Actis GC, Fadda M, David E, Sapino A. Colectomy rate in steroid refractory colitis initially responsive to cyclosporin: a long-term retrospective cohort study. *BMC Gastroenterol* 2007;7:13.
136. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van AF, Mortelmans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001;120:1323-9.
137. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025-31.
138. Domenech E, Garcia-Planella E, Bernal I, et al. Azathioprine without oral ciclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous ciclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2061-5.
139. Sternthal, M. B., Murphy, S. J., George, et al 2008. Adverse events associated with the use of cyclosporine in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*, 103, 937-43.
140. Laharie D, Bourreille A, Branche A, et al. Cyclosporin versus infliximab in severe acute ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a randomized study (CYSIF). *J Crohns Colitis* 2011;5.
141. Brynskov J, Freund L, Rasmussen SN, et al. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of cyclosporine therapy in active chronic Crohn's disease. *N Engl J Med* 1989;321:845-50.
142. Feagan BG, McDonald JW, Rochon J, et al. Low-dose cyclosporine for the treatment of Crohn's disease. The Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Investigators. *N Engl J Med* 1994;330:1846-51.
143. Jewell DP, Lennard-Jones RE. Oral cyclosporine for chronic active Crohn's disease: a multi-centre controlled trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994;6:499-506.
144. Stange EF, Modigliani R, Pena AS, et al. European trial of cyclosporine in chronic active Crohn's disease: a 12-month study. The European Study Group. *Gastroenterology* 1995;109:774-82.
145. Systematic review: the role of tacrolimus in the management of Crohn's disease K. McSharry, A. M. Dalzell, K. Leiper et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 1282-1294
146. Colombel, J. F., sandborn, W. J., Rutgeerts, P., et al.. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007, 132, 52-65.
147. Sutherland LR, Singloeton J, Sessions J et al. Double blind, placebo controlled trial of

- metronidazole in Crohn's disease. *Gut*. 1991;32:1071-5.
148. Ursing B, Alm T, Barany F, et al. A comparative study of metronidazole and sulfasalazine for active Crohn's disease: the cooperative Crohn's disease study in Sweden. *Gastroenterology* 1982;83:550-62. 51.
 149. Sandborn W. J., Feagan B. G., Lichtenstein GR Medical management of mild to moderate Crohn's disease: evidence-based treatment algorithms for induction and maintenance of remission_
 150. Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M, et al. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:674-8.
 151. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML, et al. An antibiotic regimen for the treatment of active Crohn's disease: a randomized, controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterol* 1996;91:328-32.
 152. Pieter Dewint¹, Bettina E Hansen et al. Adalimumab combined with ciprofloxacin is superior to adalimumab monotherapy in perianal fistula closure in Crohn's disease: a randomised, double-blind, placebo controlled trial (ADAFI *Gut* 2014;63:292-299
 153. Solomon M, Mcleod R, O'Conner B, Steinhart AH, Greenberg G, Cohen Z. Combination ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. *Can J Gastroenterol*. 1993;7:571-3.
 154. Bernstein LH, Frank MS, Brandt LJ et al.. Healing of perineal Crohn's disease with metronidazole. *Gastroenterology*. 1980;79:357-65.
 155. Brandt LJ, Bernstein LH, Boley SJ, et al. Metronidazole therapy for perineal Crohn's disease: a follow-up study. *Gastroenterology*.1982; 83: 383-387.
 156. Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K, et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 1995;108:1617-21.
 157. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2005; 128: 856-61
 158. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *The Lancet*, 2015; 385:1406-1417
 159. Hassan C, Zullo A, De Francesco V, Ierardi E, Giustini M, Pitidis A, Taggi F, Winn S, Morini S. Systematic review: Endoscopic dilatation in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1457-1464.
 160. Bouguen G, Levesque BG, Feagan BG et al. Treat to Target: A Proposed New Paradigm for the Management of Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013 Sep 10. pii: S1542-356501301
 161. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I et al. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006;130:650-6.

Futuras Terapias en Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Dr. Jesús K. Yamamoto Furusho

Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es un grupo de enfermedades del tracto gastrointestinal que comprende la enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI). El papel de la inflamación en la EII y su entendimiento durante las últimas dos décadas han llevado al descubrimiento de nuevos blancos terapéuticos y al desarrollo de alternativas terapéuticas designadas a neutralizar los efectos de la inflamación crónica en pacientes refractarios a la terapia convencional. Inhibidores del factor de necrosis tumoral, anticuerpos dirigidos a la inhibición y neutralización de interleucinas, inhibidores de señalización intracelular, anticuerpos dirigidos a integrinas, inhibidores de adhesión molecular leucocitaria endotelial.

TERAPIA BIOLÓGICA

La terapia biológica proporciona mayor eficacia terapéutica y menos efectos secundarios, por lo que constituyen agentes terapéuticos más específicos para el tratamiento de la EII.¹

En este capítulo se describen las terapias ya aprobadas por la Food Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) así como los potenciales tratamientos que se encuentran en estudio en diversas fases clínicas en pacientes con EII.

AGENTE ANTI FACTOR DE NECROSIS TUMORAL ALFA (ANTI-TNF)

GOLIMUMAB (Simponi®)

Es un anticuerpo monoclonal anti TNF α de origen humano utilizado en pacientes con CUCI moderada a grave de administración subcutánea, el cual está aprobado por la FDA y EMA. En un estudio multicéntrico aleatorizado fase 2 (dosis/respuesta) y fase 3 (confirmatoria), doble ciego, placebo-control en 2007 llamado PURSUIT-SC donde se estudiaron 1064 pacientes con CUCI moderado a grave (Mayo 6-12, sub puntaje endoscópico ≥ 2). Los pacientes fueron aleatorizados en grupos donde recibieron golimumab en dosis de 100mg/50mg (sólo fase 2), 200mg/100mg o 400mg/200mg, cada dos semanas. En la fase 3 se utilizó como punto de corte 6 semanas en espera de respuesta clínica. Los resultados correspondientes a las dosis 100mg/50mg, 200mg/100mg y 400mg/200mg corresponden al puntaje mayo -1.0, -3.0, -2.0, respectivamente, comparado con placebo -3.0. En la fase 3 las tasas de respuesta a la semana 6 fueron del 51.0% con dosis de 200mg/100mg y 54.9% en la dosis 400mg/200mg de golimumab en los pacientes con CUCI comparado con el 30.3% del grupo placebo ($P \leq 0.0001$). Las tasas de remisión clínica y cicatrización de la mucosa fueron significativamente altas en los grupos con golimumab en comparación al placebo ($P \leq 0.0014$). El tratamiento con golimumab subcutáneo induce respuesta clínica, cicatrización de la mucosa y mejoría en la calidad de vida de los pacientes con CUCI activo comparado con el grupo placebo.²

INHIBIDORES DE CITOCINAS INFLAMATORIAS

USTEKINUMAB (Stelara®)

Es un anticuerpo monoclonal designado a unirse a la subunidad p40 de la interleucina 12 y 23. La unión de este anticuerpo con la fracción libre de IL12 e IL23, bloquea la interacción del receptor de IL12 (12Rβ1) expresado en células T y B, células NK, macrófagos y células dendríticas³. Se evaluó ustekinumab en adultos con enfermedad de Crohn con actividad moderada a grave resistente al tratamiento con anti-TNF. Durante la fase de inducción, 526 pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir ustekinumab intravenoso a dosis de 1, 3 o 6 mg/kg, respectivamente, o placebo. Durante la fase de mantenimiento, 145 pacientes que tuvieron respuesta al tratamiento a las 6 semanas entraron a una fase aleatoria donde recibieron inyecciones subcutáneas de ustekinumab (90mg) o placebo a la semana 8 y 16.

El porcentaje de pacientes que lograron una respuesta clínica a la semana 6 fueron 36.6%, 34.1% y 39.7% para las dosis de 1, 3 y 6mg/kg de ustekinumab, respectivamente, comparado al 23.5% de los pacientes que recibió placebo (P=0.005 en comparación con el grupo de 6mg/kg). La tasa de remisión clínica del grupo que recibió 6mg/kg, no difiere significativamente de la tasa que recibió placebo a las 6 semanas. La terapia de mantenimiento con ustekinumab, comparada con placebo, demostró una tasa significativamente alta de remisión clínica (41.7% vs 27.4%, P=0.03) y respuesta (69.4% vs 42.5%, P<0.001) a las 22 semanas. Por lo que el uso de ustekinumab en pacientes con EC con actividad moderada a grave resistentes al tratamiento con anti TNF, resulta ser efectiva a comparación con placebo⁴.

INHIBIDORES DE JANUS CINASA (JAK/STAT)

TOFACITINIB (CP-690,550)

Es el primer inhibidor selectivo de la familia Janus Cinasa (Janus Kinase, JAK) probado en humanos^{5,6}. Posee mayor especificidad por las tirosina cinasas JAK1 y

JAK3, las cuales están involucradas en la transducción de señales de diversas interleucinas como: IL 2, IL4, IL7, IL9, IL15, IL-21^{7,8} mediante la estimulación de la cadena gamma que poseen en común en la superficie de los receptores para estas interleucinas, que son necesarias para la activación, función y proliferación linfocitaria. Se propone que el bloqueo de una vía común de señalización utilizada por seis importantes citocinas debería tener como resultado la supresión de linfocitos T y B.⁹⁻¹¹

En un estudio doble ciego, placebo controlado, fase II, se evaluó la eficacia de tofacitinib en 194 adultos con actividad moderada a grave en pacientes con CUCI. Los pacientes fueron aleatoriamente asignados a dosis de 0.5mg, 3mg, 10mg o 15mg o placebo dos veces al día durante 8 semanas. Se obtuvo una respuesta clínica del 32%, 48%, 61% y 78% a la semana 8 en pacientes con tofacitinib a dosis de 0.5mg (P=0.39), 3mg (P=0.55), 10mg (P=0.10) y 15mg (P<0.001), respectivamente, comparado con el 42% de los pacientes que recibieron placebo. Se obtuvo remisión clínica (definido como un puntaje mayor ≤2) a la semana 8 en 13%, 33%, 48%, y 41% de los pacientes que recibieron tofacitinib a dosis de 0.5mg (P=0.76), 3mg (P=0.01), 10mg (P<0.001) y 15mg (P<0.001) respectivamente, comparado con el 10% de los pacientes que recibieron placebo.

Este estudio demostró que los pacientes tratados con tofacitinib, con CUCI moderada a grave, presentaron remisión clínica comparada con los pacientes que recibieron placebo. Debido a la vía de administración por vía oral de este tratamiento, tofacitinib se ha convertido en una excelente alternativa terapéutica en pacientes con CUCI refractaria al tratamiento con anti TNFα. Aun así se requieren de estudios posteriores que demuestren la seguridad a largo plazo de esta alternativa terapéutica.^{12,13} Actualmente se encuentran realizando estudios fase III para confirmar su eficacia y seguridad.

TRALOKINUMAB

Es un anticuerpo humanizado tipo IgG4 que inhibe selectivamente la interleucina 13 (IL-13). En un estudio Europeo multicéntrico, clínico controlado fase 2 en el cual incluyeron 111 pacientes que fueron aleatorizados a recibir tralokinumab 300mg por vía subcutánea o placebo cada 15 días por un total de 12 semanas. Los resultados mostraron que existió respuesta clínica en el 38% en el grupo con tralokinumab comparado con el 33% del placebo (P=0.41); la remisión clínica fue del 18% vs 6% respectivamente (P=0.03) y la cicatrización de la mucosa del 32% vs 20% respectivamente (P=0.10).¹⁴

Inhibidores de moléculas de adhesión celular

Algunas de las moléculas de adhesión intestinal son: receptor de quimiocina 9 (Chemokine Receptor 9, CCR9) e integrinas α4β1 y α4β7, las cuales son inducidas en la mucosa intestinal por células T ayudando así a dirigir las células al sitio de inflamación, lo cual genera especificidad^{15,16}.

NATALIZUMAB (TYSABRI®)

Es el primer anticuerpo monoclonal recombinante de origen humano, que inhibe la adhesión molecular en pacientes con EC¹⁷. Actualmente sólo se encuentra aprobado por la FDA para su uso en pacientes con EC. Su mecanismo de acción es bloquear las integrinas α4β1 y α4β7.^{18,19} Los ligandos de estas dos integrinas están localizados en el endotelio de la lámina propia intestinal, pero adicionalmente la integrina α4β1, se encuentra involucrada en la migración leucocitaria hacia el sistema nervioso central (SNC) a través de la interacción con la molécula de adhesión endotelial VCAM-1^{20,21}. Es por esta razón que natalizumab es un medicamento de uso aprobado para esclerosis múltiple debido a su habilidad para limitar la inflamación neuronal y reducir el riesgo de progresión de esta enfermedad^{22,23}. El efecto de natalizumab sobre el bloqueo en la adhesión leucocitaria hacia el SNC, es considerado un efecto adverso ya que aumenta la posibilidad de neuroinfección (leucoencefalo-

patía focal progresiva) por agentes patógenos oportunistas como el virus JC. Es por eso que antes de su administración debe de realizarse la búsqueda de este virus.

En dos estudios se evaluó al natalizumab como terapia de inducción y mantenimiento en pacientes con EC activa. En el primer estudio, 905 pacientes fueron aleatoriamente asignados para recibir natalizumab o placebo a las semanas 0, 4 y 8. El principal objetivo de este estudio fue la respuesta, definida como una disminución del puntaje de actividad para EC (Crohn's Disease Activity Index, CDAI) de al menos 70 puntos, a la semana 10. En el segundo estudio, 339 pacientes que respondieron a natalizumab en el primer estudio se aleatorizaron para recibir 300mg de natalizumab o placebo cada 4 semanas en un periodo de 56 semanas. El objetivo principal de este estudio es la respuesta alrededor de la semana 36. El objetivo de ambos estudios fue la remisión de la EC (CDAI ≤150). Los resultados del primer estudio demostraron que natalizumab y placebo obtuvieron tasas de respuesta similares (56% y 49%, respectivamente; P=0.05) y remisión (37% y 30%, respectivamente; P=0.12) a la semana 10. Los pacientes que continuaron con natalizumab en el segundo estudio resultaron en altas tasas de respuesta sostenida (61% vs 28%, P=0.001) y remisión (44% vs 26%, P=0.003) en la semana 36 en pacientes que se cambiaron a placebo. Un paciente tratado con natalizumab falleció a causa de leucoencefalopatía, asociada con poliomavirus (virus JC).²⁴

VEDOLIZUMAB (ENTYVIO®)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado específico cuyo blanco es la integrina α4β7 (glucoproteína de superficie variablemente expresada en la superficie de las células B y T circulantes) que interactúa con la molécula de adhesión MAdCAM-1 que es expresada específicamente en la vasculatura intestinal.²⁵⁻²⁹ Existen altas expectativas alrededor de vedolizumab ya que es el único tratamiento selectivo para EII, que puede ser potencialmente utilizado como una alternativa terapéutica de la falla al tratamiento con terapia anti TNFα o

como tratamiento de primera línea en EC y CUCI³⁰. GEMINI es un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo control diseñado en fases separadas de inducción y mantenimiento conducido en 211 hospitales en 34 países. En el estudio de inducción, 374 pacientes (cohorte 1) recibieron vedolizumab 300mg o placebo vía intravenosa en las semanas 0 y 2. 521 pacientes (cohorte 2) recibieron vedolizumab en las semanas 0 y 2 con evaluación de la enfermedad en la semana 6. En el estudio de mantenimiento se seleccionaron a los pacientes de ambas cohortes que obtuvieron respuesta con vedolizumab a la semana 6, donde posteriormente se designaron aleatoriamente para recibir vedolizumab cada 4 u 8 semanas o cambio por placebo durante 52 semanas. Se definió respuesta a la disminución del puntaje Mayo (Clínica Mayo, rango del 0 al 12) de al menos 3 puntos. Las tasas de respuesta a la semana 6 fueron de 47.1% y 25.5% en los pacientes en el grupo de vedolizumab y placebo, respectivamente. A la semana 52, 41.8% de los pacientes que continuaron recibiendo vedolizumab cada 8 semanas y 44.8% de los pacientes que recibieron vedolizumab cada 4 semanas se encontraron en remisión clínica (Mayo \leq 2, no subpuntaje $>$ 1), comparado con 15.9% de los pacientes quienes cambiaron a placebo. La frecuencia de eventos adversos fue similar en el grupo de vedolizumab y el grupo placebo. El estudio GEMINI I demostró la efectividad de vedolizumab para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con CUCI moderada a grave refractaria al tratamiento convencional y terapia anti-TNF³¹.

El estudio GEMINI 2 demostró la eficacia de vedolizumab en pacientes con EC ya que su función y efectividad en esta enfermedad es desconocida. Los resultados con vedolizumab en pacientes con EC activa demostraron que los pacientes que recibieron vedolizumab presentaron una tasa de remisión del 15% comparado al 7% (P=0.02) observado con vedolizumab a dosis de 300mg comparado con placebo durante la inducción (6 semanas). La fase de mantenimiento (300mg cada 4 u 8 semanas) en pacientes que respondieron a la inducción presentaron remisión de

la enfermedad a la semana 52 en un 36% (P=0.004) y 39% (P<0.001) respectivamente comparado con el 22% que recibieron placebo.³²

GEMINI I y GEMINI 2 demostraron que el efecto de este anticuerpo monoclonal sobre EC y CUCI es similar en ambas.^{33,34} GEMINI 3 y GEMINI LTS son parte de la serie de estudios continúan en seguimiento.³⁵

ETROLIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado cuyo blanco es la subunidad β 7 de las integrinas heterodiméricas α 4 β 7 y α E β 7, las cuales están implicadas en la migración y retención leucocitaria en CUCI. En un estudio aleatorizado fase I se analizó la seguridad y eficacia de este medicamento en pacientes con CUCI moderada a grave. En la fase de dosis ascendente, se administró etrolizumab dosis única (0.3, 1.0, 3.0, 10mg/kg intravenoso, 3.0 subcutáneo o placebo) 4:1 (n=25) en cada cohorte. En la fase de multi-dosis, nuevos pacientes recibieron mensualmente etrolizumab (0.5mg/kg SC (n=4), 1.5 mg/kg SC (n=5), 3.0mg/kg SC (n=4), 4.0mg/kg IV (n=5) o placebo (n=5). Tanto en la fase de dosis de ascenso como en la de multi-dosis no se reportó dosis límite tóxica o efectos adversos. El tiempo de ocupación total del receptor β 7 es dependiente de la dosis. Se observó respuesta clínica en 12 de 18 pacientes, remisión clínica en 3/18 pacientes tratados con etrolizumab en la fase de multi-dosis comparado con 4/5 y 1/5 pacientes que recibieron placebo, respectivamente. Etrolizumab demostró ser adecuadamente tolerado en pacientes con CUCI moderada a grave, no obstante se necesitan más estudios a largo plazo que demuestren la eficacia de este medicamento.³⁶

ANTI-INTEGRINA A4 ORAL (AJM300)

Es una molécula pequeña oral que inhibe la integrina α 4 y que fue evaluada en un estudio multicéntrico en Japón, clínico controlado y aleatorizado con placebo que incluyó a 102 pacientes con CUCI moderada. Los resultados mostraron que se ob-

servó una respuesta clínica del 62.7% vs 25.5% en el grupo con AJM300 comparado con placebo respectivamente (RM: 5.35; 95% IC: 2.23 a 12.82; P=0.0002). La remisión clínica en la semana 8 fue del 23.5% vs 3.9% (RM: 7.81; 95% IC: 1.64 a 37.24; P=0.0099) y la cicatrización de la mucosa a la semana 8 fue del 58.8% vs 29.4% (RM: 4.65; 95% IC: 1.81 a 11.90; P=0.0014) en el grupo AJM300 comparado con placebo respectivamente³⁷.

ELDELUMAB (ANTI IP-10)

Es un anticuerpo monoclonal 100% humanizado cuyo blanco terapéutico es la proteína IP-10. La proteína IP-10, es una quimiocina que juega un papel importante en la activación de integrinas y la migración celular, incluyendo células T activadas, monocitos, eosinófilos, células NK, células epiteliales y endoteliales³⁸. La estimulación del receptor de IP-10 (CXCR3, cys-x-cys receptor 3) está directamente relacionada con la generación y reclutamiento de células pro inflamatorias que son responsables del daño tisular^{39,40}. La IP-10 ejerce su función quimiotáctica sobre las células T cooperadoras tipo 1 (Th1) y Th17, el bloqueo de IP-10 propone la inhibición de un perfil de citocinas producidas por la respuesta inmune Th1 y Th17⁴¹. IP-10 parece ser un mediador celular independiente del receptor CXCR3, incluyendo la proliferación y migración celular epitelial vía heparán-sulfato^{42, 43}. Estos mecanismos de acción adicionales contribuyen a la importancia de IP-10 como inductor de la respuesta inflamatoria. En un estudio multicéntrico, aleatorizado, fase II, placebo controlado donde se incluyeron 109 pacientes con CUCI activa para recibir placebo o BMS- 936557 (10mg/kg) IV durante 2 meses semanalmente. El principal objetivo de este estudio se basó en obtener altas tasas de respuesta clínica al día 57. De los 109 pacientes incluidos, 55 recibieron BMS- 936557 y 54 placebo. La respuesta clínica al día 57 fue de 52.7% vs 35.2% para BMS- 936557 vs placebo (p=0.083), remisión clínica de 18.2% vs 16.7% (p=1.00) y cicatrización de la mucosa de 41.8% vs 35.2% (p=0.556), respectivamente. Los resultados de este estudio son pro-

metedores, anti IP-10 parece funcionar adecuadamente en pacientes con CUCI activa moderada a grave sin embargo se necesitan más estudios que determinen la dosis-respuesta ya que se ha observado una respuesta clínica e histológica positiva directamente proporcional a la administración de mayores dosis⁴⁴.

NUEVOS ESTEROIDES

Budesonida MMX

Es un glucocorticoide oral con efectos sistémicos mínimos, formulado con un sistema multi-matriz (Multi Matrix System; MMX) lo que le confiere una liberación dependiente del Ph intestinal, optimizando de esta manera su efecto local desde ileon terminal hasta recto. Actualmente ya está aprobado por la FDA y la EMEA para su uso en pacientes con CUCI. El estudio CORE II evalúa la eficacia de este medicamento comparado con placebo en pacientes con CUCI leve a moderada. Los resultados de este estudio demuestran que las tasas de remisión endoscópica y clínica con budesonida MMX de 9mg, 6mg, budesonida convencional y placebo administrado diariamente durante 8 semanas fueron del 17.4%, 8.3%, 12.6% y 4.5%, respectivamente. La diferencia entre budesonida MMX 9mg y placebo fue significativa (RM 4.49; 95% IC: 1.47 a 13.72; p: 0.004). Budesonida MMX 9mg se asoció a altas tasas de mejoría clínica comparada con placebo (42.2% vs 33.7%), mejoría endoscópica (42.2% vs 31.5%), histológica (16.5% vs 6.7%; p=0.03) y sintomática (23.9% vs 11.2%; p=0.02). Por estas razones se considera como un tratamiento seguro y efectivo en la inducción de remisión clínica, endoscópica e histológica en pacientes con CUCI leve a moderada⁴⁵.

CONCLUSIONES

El tratamiento biológico se encuentra reservado para pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento convencional así como aquellos pacientes con factores de mal pronóstico como sucede en la EC. La mayoría de los pacientes han recibido como primera línea tratamiento anti-TNF, sin embargo, existe falta de respuesta pri-

maria o pérdida de respuesta durante el curso de su tratamiento con este tipo de terapia biológica.

Con los avances en el entendimiento de la fisiopatología se ha permitido el diseñar novedosas terapias que van enfocadas a inhibir vías específicas por las que se produce y perpetua el proceso inflamatorio en pacientes con EII. Por lo anterior, se encuentran en desarrollo nuevos tratamientos con diferentes mecanismos de acción enfocados a pacientes que no han respondido de manera satisfactoria al tratamiento convencional y a la terapia biológica con anti-TNF.

El reto de la terapia biológica en el futuro será personalizar el mismo basado en los diferentes mecanismos fisiopatológicos con el fin de dar el tratamiento más dirigido a los pacientes con EII, ya que existe una gran heterogeneidad desde el punto de vista genético, fisiopatológico y clínico. Finalmente se tendrá que evaluar en el futuro si será necesaria la terapia combinada con los diferentes biológicos que existirán en el mercado en unos años.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yamamoto Furusho JK. Innovative therapeutics for inflammatory bowel disease. *World journal of Gastroenterology* 2007; 13: 1893-6.
2. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C et al. Subcutaneous Golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146: 85-95.
3. Luo J, Wu SJ, Lacy ER, et al. Structural basis for the dual recognition of IL12 and IL23 by ustekinumab. *Journal of molecular biology* 2010; 402: 797:816.
4. Sandborn WJ, Gasnik C, Gao LL, et al. Ustekinumab induction and maintenance therapy in refractory Crohn's disease. *New England Journal of medicine* 2012; 367: 1519-28.
5. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690, 550). *J Immunology* 2011; 186: 4234:4243.
6. Williams NK, Bamert RS, Patel O, Wang C, Walden PM, Wilks AF, Fantino E, Rossjohn J, Lucet IS. Dissecting specificity in the Janus kinases: the structures of JAK-specific inhibitors complexed to the JAK1 and JAK2 protein tyrosine kinase domains. *J Mol Biol* 2009; 387: 219-232
7. Changelian PS, Moshinsky D, Kuhn CF, et al. The specificity of JAK3 kinase inhibitors. *Blood* 2008; 111: 2155-7.
8. Flanagan ME, Blumenkop TA, Brissette WH, et al. Discovery of CP-690.550: A potent and selective Janus Kinase (JAK) inhibitor for the treatment of autoimmune diseases and organ transplant rejection. *J of Chem* 2010;53:8468-84.
9. Changelian PS, Moshinsky D, Kuhn CF, et al. The specificity of JAK3 kinase inhibitors. *Blood* 2008; 111: 2155-7.
10. Ghoreschi K, Jesson MI, Li X, et al. Modulation of innate and adaptive immune responses by tofacitinib (CP-690,550) *J immunol* 2011; 186:4234-43.
11. Sewgobind VD, Quedackers ME, Van der Laan LJ, et al. The jak inhibitor preserves the function of CD4CD25FoxP3 regulatory T cells and inhibits effector T cells. *Am J transplant* 2010; 10:1785-95.
12. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Spanton J, Niezychowski W. Phase 2 Randomized Study of CP-690,550, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Active Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2011; 140: S124.
13. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor in active ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine* 2012;367: 7.
14. Danese S, Rudzinski JC, Brandt W et al. Tralokinumab (CAT-354), an Interleukin 13 Antibody, in Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Phase 2A Randomized Placebo-Controlled Study. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 Mayo 3-6 de mayo; Chicago, Illinois. 863.
15. Iwata M, Hirakiyama A, Eshima Y, Kagechika H, Kato C, Song SY. Retinoic acid imprints gut-homing specificity on T cells. *Immunity* 2004; 21: 527-538.
16. Sheridan BS, Lefrançois L. Regional and mucosal memory T cells. *Nat Immunol* 2011; 12: 485-491.
17. FDA Approval of Natalizumab for use in Crohn's disease. 2008. Available from: URL: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2008/125104s0033ltr.pdf
18. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, Feagan BG, Hanauer SB, Lawrance IC, Panaccione R, Sanders M, Schreiber S, Targan S, van Deventer S, Goldblum R, Despain D, Hogge GS, Rutgeerts P. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912-1925.
19. Targan SR, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Natalizumab for the treatment of active Crohn's disease: results of the ENCORE Trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 1672-1683
20. Sheridan BS, Lefrançois L. Regional and mucosal memory T cells. *Nature Immunology* 2011; 12: 485-491.

21. Haanstra KG, Hofman SO, Lopes Estêvão DM, Blezer EL, Bauer J, Yang LL, Wyant T, Csizmadia V, 't Hart BA, Fedyk ER. Antagonizing the $\alpha 4\beta 1$ integrin, but not $\alpha 4\beta 7$, inhibits leukocytic infiltration of the central nervous system in rhesus monkey experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2013; 190: 1961-1973
22. Sandborn WJ, Colombel JF, Enns R, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2005; 353: 1912-1925
23. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *New England Journal of Medicine* 2006; 354: 899-910
24. Sandborn WJ, Jean F, et al. Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *NEJM* 2005; 353: 18.
25. Von Andrian UH, Engelhardt B. $\alpha 4$ integrins as a therapeutic targets in autoimmune disease. *NEJM* 2003; 348:68-72.
26. Arihiro S, Ohtani H, Suzuki M, et al. Differentiation expression of mucosal addressin cell adhesion molecule-1 (Mad CAM-1) in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Pathology Int* 2002; 52:367-74.
27. Briskin M, Winsor Hines D, Shyjan A, et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule 1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am journal of pathology* 1997; 151: 97-110.
28. Fedik ER, Wyatt T, Yang LL, et al. exclusive antagonism of the $\alpha 4\beta 7$ integrin by vedolizumab confirms the gut selectivity of this pathway on primates. *Inflammatory bowel disease* 2012;18: 2034-42.
29. Soler D, Chapman T, Yang LL, et al. The binding specificity and selective antagonism of vedolizumab an anti $\alpha 4\beta 7$ integrin therapeutic antibody in development for inflammatory bowel diseases. *J pharmacology* 2009; 330: 864-75.
30. Takeda Submits BLA for Vedolizumab for Moderately to Severely Active Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. Available from: URL: http://www.drugs.com/nda/vedoli-zumab_130621.html
31. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis GEMINI I. *New England Journal Medicine* 2005; 369: 699-710.
32. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis GEMINI II study. *New England Journal Medicine* 2005; 55: 420-25.
33. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of ulcerative colitis with a humanized antibody to the $\alpha 4\beta 7$ integrin. *New England Journal Medicine* 2005; 352: 2499-2507.
34. Feagan BG, Greenberg GR, Wild G, et al. Treatment of active Crohn's disease with MLN0002, a humanized antibody to the $\alpha 4\beta 7$ integrin. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 1370-1377.
35. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine* 2013; 369: 699-710.
36. Rutgeerts P, Fedorak R, Hommes D. A randomized phase I study of etrolizumab (rhuMAb $\beta 7$) in moderate to severe ulcerative colitis. *Gut*. 2013; 62: 1122: 1130.
37. Watanabe M, Yoshimura N, Motoya S et al. AJM300, an Oral $\alpha 4$ Integrin Antagonist, for Active Ulcerative Colitis: A Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2A Study. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 Mayo 3-6 de mayo; Chicago, Illinois. 370
38. Kuhne MPB, Wallace S, Chen S, et al. MDX-1100, a fully human anti-CXCL 10(IP-10) antibody, is a high affinity, neutralizing antibody phase I clinical trials for the treatment of Ulcerative Colitis (UC). *J Immunol* 2007;178:20
39. Kabashima H, Yoneda M, Nagata K, et al. The presence of chemokine (MCP-1, MIP-1(alpha), MIP-1(beta), IP-10, RANTES)-positive cells and chemokine receptor. *Cytokine* 2002;20:70-7.
40. Molesworth-Kenyon S, Mates A, Yin R, et al. CXCR3, IP-10, and Mig are required for CD4+ T cell recruitment during the DTH response to HSV-1 yet are independent of the mechanism for viral clearance. *Virology* 2005;333:1-9
41. Romagnani P, Maggi L, Mazzinghi B, et al. CXCR3-mediated opposite effects of CXCL10 and CXCL4 on TH1 or TH2 cytokine production. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1372-9.
42. Suzuki K, Kawauchi Y, Palaniyandi SS, et al. Blockade of interferon-gamma-inducible protein-10 attenuates chronic experimental colitis by blocking cellular trafficking and protecting intestinal epithelial cells. *Pathol Int* 2007; 57: 413-20.
43. Luster AD, Greenberg SM, Leder P. The IP-10 chemokine binds to a specific cell surface heparan sulfate site shared with platelet factor 4 and inhibits endothelial
44. Mayer L, Sandborn WJ, Stepanov Y, et al. Anti IP-10 antibody (BMS-936557) for ulcerative colitis: a phase II randomized study. *Inflammatory Bowel Disease* 2012; 1136: 303-309.
45. Travis SLP, Danese S, Kupcinaskas L, et al. Once daily budesonide MMX in active, mild to moderate ulcerative colitis: results from the randomised CORE II study. *Translational Gastroenterology*; 2012: 304: 24-55.

Pediatric Inflammatory Bowel Disease

Marla Dubinsky, MD

Professor of Pediatrics

Chief, Pediatric GI and Hepatology

Co-Director Susan and Leonard Feinstein IBD Center

Icahn School of Medicine, Mount Sinai Hospital

New York, NY

INTRODUCTION

Inflammatory Bowel Disease (IBD) impairs the quality of life of many children and adults. Approximately 15% of patients diagnosed with IBD are in the pediatric age range though mostly greater than 6 years of age.¹ Studies have demonstrated an increasing incidence in the pediatric age group with an estimated incidence of 7-10 children out of 100,000 developing IBD in any given year.^{2,3,4} There are an estimated 50,000-100,000 children who presently have IBD in the United States with a predominance of Crohn's disease (CD) over ulcerative colitis (UC).^{2,4,5}

DIAGNOSIS

Pediatric IBD patients present most commonly with altered bowel habits and abdominal pain. There are a few signs and symptoms that most commonly differentiate a more CD vs UC like presentation. Rectal bleeding and urgency occur more often in UC patients while Crohn's patients will more likely have weight loss, growth implications and up to 1/3 of children have perianal disease. The nutritional implications of pediatric IBD merit careful attention given the close relationship between malnutrition, growth and pubertal delay.

Growth failure

A unique and important aspect of pediatric IBD is the issues related to growth. Forty percent of children with Crohn's disease have growth failure compared to <10% of ulcerative colitis patients.⁶ In fact, evidence of impaired linear growth may be the only presenting sign of IBD and can precede

gastrointestinal symptoms. Growth failure is multifactorial secondary to chronic malnutrition due to inadequate intake, excessive losses and increased energy requirement, as well as the effects of inflammation on growth.^{7,8} Interestingly, patients appear to have normal growth hormone levels, but insulin-like growth factor (IGF) 1 is reduced, suggesting hormone resistance due to ongoing inflammation.⁹ It is common knowledge that the chronic administration of high-dose corticosteroids may lead to decreased collagen production and hence decrease in linear growth.¹⁰ Thus it is priority when managing pediatric IBD patients to devise a steroid sparing treatment strategy.

Laboratory Testing

Routine laboratory work up includes evaluation for anemia, iron deficiency, elevation in markers of inflammation (ESR and c-reactive protein), hypoalbuminemia as a marker of poor nutrition and stool studies to exclude infections as a cause for symptoms. Unique to the pediatric IBD patients is the fact that some, especially those with milder disease, may present with no laboratory abnormality. In one study, 21% of pediatric patients with mild Crohn's disease and 54% with mild ulcerative colitis had normal ESR, hemoglobin, platelet count and albumin¹¹.

Immune responses to microbial antigens have emerged as important diagnostic and prognostic markers in the management of pediatric IBD patients. Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA), antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* antibody (ASCA), to the *Escherichia coli*-related

outer membrane porin C (anti-OmpC) and against flagellin (anti-Cbir1) have been used to differentiate Crohn's from ulcerative colitis. Perinuclear ANCA (pANCA) is detected in the serum of 60-70% of patients with ulcerative colitis while in only 15-25% of patients with Crohn's disease.^{12,13} This latter group exhibits a UC-like Crohn's picture with predominant colonic disease. Anit-Cbir1 antibody has been shown to be present in approximately 50% of pANCA positive Crohn's patients as opposed to <5% of those with ulcerative colitis. This marker appears to help differentiate UC from CD patients who have colitis type symptoms only.¹⁴ The anti-mannan antibodies, ASCA (IgG or IgA), are highly predictive of Crohn's disease.^{13,15} Interestingly, patients less than 7 years of age appear to express a different antibody profile as they are more likely to have antibody to Cbir1 in comparison to older children who have higher rates of ASCA.¹⁶ Moreover, these patients have a more colitis like phenotype and are considered a unique phenotype with possibly a different microbial etiology. Commercial testing data suggests that these markers are helpful to confirm IBD but may be negative in up to 30% of IBD patients suggesting a less than optimal negative predictive value in a higher prevalence disease population. The strength of serologies really lies in their prognostic value. Both the number of antibodies (antibody sum) and magnitude of the immune response are predictive of complicated CD often leading to surgery.¹⁷

Endoscopic Evaluation

Endoscopic evaluation remains the gold standard for the diagnosis of IBD. Children should undergo both an upper endoscopy and colonoscopy during the initial evaluation for IBD. Upper gastrointestinal tract may be involved in over 50% of patients with IBD.¹⁸ Although findings in the upper tract may be non-specific, it can provide additional information in patients with indeterminate disease. Inflammation is most commonly noted in the stomach and although non-specific gastritis is common in Crohn's disease, it can also be present in patients with ulcerative colitis and hence it does not reliably differentiate between the two diseases.¹⁹ Children with upper

gastrointestinal disease can have symptoms such as nausea, vomiting and weight loss but the majority are asymptomatic.

Small bowel imaging

Small bowel (SB) imaging should be a priority in all children suspected to have IBD especially in patients who had unsuccessful endoscopic ileal intubation or the diagnosis is unspecified. Over the last few years we have seen an evolution to cross sectional based SB imaging and moved away from fluoroscopic based imaging such as the small bowel follow through (SBFT). These include ultrasound, computer tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI). Ultrasound provides a noninvasive radiation free method to evaluate for bowel wall thickening with sensitivity of 75-95% and specificity of 67-100% for the diagnosis of Crohn's disease.²⁰ Limitations of ultrasound include operator dependency, technical difficulties depending on body habitus and inability to evaluate superficial lesions. CT, especially with negative luminal contrast in CT enterography or CT enteroclysis studies allows visualization of bowel-wall inflammation as well as fistulas and abscesses,^{21,22} but exposes children to significant radiation. Low dose radiation protocols may be an option for children who cannot tolerate MRE as it requires a child to lie still for an extensive period of time. Oral enterography with intraluminal contrast and intravenous gadolinium has made the MRI as diagnostically effective as CT enterography and SBFT for detection of small bowel abnormalities and extra-enteric complications.²³

TREATMENT

The goal in treating patients with IBD is normalization of quality of life, sustained durable remission and halt disease progression. This can be achieved with the greatest certainty by treating to the target of abrogation of inflammation and mucosal healing. In pediatric patients the added goal of reversing growth failure can be achieved by keeping our eye on the target. There is a paucity of therapies approved specifically for children with IBD, hence most of the treatment regimens are extrapolated from adult studies. Similar to adults

with IBD, children with IBD have been treated in a stepwise approach with less powerful medication tried first. However, as experience with biologic therapies and immunomodulators has increased, this approach has been challenged with consideration towards changing the natural history of the disease in patients presenting so early in their lives. This is especially true given the emphasis on focusing on steroid sparing strategies. Such a strategy is somewhat limited such that therapies like thiopurines or methotrexate take time to kick in leaving anti-TNF therapies or enteral nutrition (EN) as important options. EN is not widely used in the USA but is considered standard in countries like Canada, Europe and Australia. Though compliance is the key obstacle, a pediatric CD study has shown that a short course of polymeric diet was more effective than corticosteroids in inducing healing.²⁴ This contradicts a Cochrane review meta-analysis that shows corticosteroids as more efficacious than enteral therapy for inducing remission in Crohn's.²⁵

In the pre-anti-TNF era, the most cited steroid sparing treatment was 6-MP as a result of the "Markowitz" study which showed that prednisone plus 6-MP was more effective as a steroid sparing strategy maintenance strategy than steroids plus placebo.²⁶ Interestingly, there was no difference in linear growth velocity between the groups but this needs to be interpreted with caution as they did not control for caloric intake. This study did have a significant impact on the quality of life of children with IBD. However, the biologic movement with pathway directed immunomodulation has revolutionized the field. The first target was monoclonal antibodies targeted to the Tumor Necrosis Factor α (TNF α). Currently both infliximab and adalimumab are approved for pediatric IBD. The REACH trial was the first of its kind in pediatrics utilizing a multicenter approach to study the efficacy and safety of infliximab in over 110 children with Crohn's disease. Close to 90% of patients had clinical response at 10 wks and over 50% were in remission at 54 weeks post starting of the medication.²⁷ Further, this study demonstrated an increase in height velocity in patients treat-

ed with infliximab with dramatic catch-up growth.²⁸ Infliximab has also been shown effective in pediatric ulcerative colitis though the response is not as robust as that in Crohn's disease.²⁹ It is important to consider infliximab, surgery or cyclosporine in pediatric patients who are hospitalized with severe ulcerative colitis not responsive to corticosteroids after 3 days.³⁰ The Imagine1 study similarly showed effectiveness of adalimumab especially in children naïve to infliximab.³¹

Two areas of great interest in pediatric IBD treated with biologic therapies involve predicting which patients will respond to the treatment regimen and the debate on monotherapy (i.e. biologic therapy only) vs. concomitant therapy (i.e. biologic plus immunomodulator). Research is ongoing in identifying phenotypic and genotypic features of pediatric patients that would be most predictive of primary non-response to biologic therapy.³² This would allow for creation of a predictive model that can be used to discuss a patient's potential for response to biologic therapy. As for the ongoing argument regarding monotherapy vs concomitant therapy, the jury is still out in pediatric patients, balancing potential increased efficacy with risk of malignancy, specifically hepatosplenic T-cell lymphoma (HSTCL). The recent SONIC trial has shown improved response rates in adults naïve to immunomodulators on concomitant therapy vs monotherapy with no increased risk of malignancy.³³ However HSTCL, a rare but unfortunately usually fatal lymphoma, has been reported in close to 60 IBD patients (primarily males average age of 25 years) treated with 6-MP/azathioprine alone, or these medications combined with infliximab or adalimumab.^{34,35} In response to this, pediatric gastroenterologists have started to use oral methotrexate (10 mg/m²) in combination with anti-TNF therapies akin to what is currently standard of care in the rheumatoid literature. There is no doubt that combination therapy is less safe than monotherapy from both an infectious and malignancy perspective. However we must balance this with the efficacy benefit of combination therapy. The immunomodulator improves the pharmacokinetic profile and

lowers the immunogenicity risk that accompanies anti TNF therapies. Ultimately the answer may be to use an optimized monotherapy approach with diligent use of therapeutic drug monitoring and early dose adjustment to ensure sustained drug exposure.^{36,37}

Psychosocial issues

IBD not only causes physical issues but also psychosocial burden on children. Compared with healthy children, pediatric patients with IBD can have issues with behavioral/emotional functioning, particularly depression and anxiety, social functioning, and self-esteem. Symptoms of depression and/or anxiety have been noted in 25-30% of children with IBD and 10-30% meet criteria for clinical depression or an anxiety disorder.³⁸ These rates are similar to children with other chronic illnesses. Majority of studies have shown that disease activity can improve with treatment of psychological issues and vice versa.^{39,40} Medical management of depression and anxiety can be quite helpful when indicated. A well thought out transition process is critical to ensure a patient who transfers from pediatric centered care to adult oriented care continues to thrive and remains compliant with therapies.⁴¹ Mental health issues may impact the successful transfer of care and must be addressed early.

Health Care maintenance

Protection against vaccine-preventable illnesses is critical in pediatric IBD patients given the immune compromised state of active disease and immuno suppression induced by the majority of treatments such as immunomodulators and biologics. However, safety and efficacy of immunizations must be considered before recommending administration in these patients. With the exception of ones with live agents (measles, mumps, rubella; varicella; influenza intranasal spray), vaccines can be safely administered in IBD patients even on immunosuppressants and hence immunization in pediatric and adult IBD patients should not deviate from recommended schedules in the general population.⁵³

REFERENCES

1. Dubinsky M. Special issues in pediatric inflammatory bowel disease. *World J of Gastroenterology*. 2008; 14: 413-420.
2. Hildebrand H, Finkel Y, Grahnquist L, et al. Changing pattern of paediatric inflammatory bowel disease in northern Stockholm 1990–2001. *Gut* 2003; 52:1432-1434.
3. Perminow G, Brackmann S, Lyckander LG, et al. A characterization in childhood inflammatory bowel disease, a new population-based inception cohort from South-Eastern Norway, 2005-07, showing increased incidence in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44:446-56.
4. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr* 2003; 143:525-531.
5. Baldassano RN and Piccoli DA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients. *Gastroenterol Clin North Am*. 1999; 2: 445-58.
6. Kanof ME, Lake AM, Bayless TM. Decreased height velocity in children and adolescents before the diagnosis of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1988; 95:1523-1527.
7. Savage MO, Beattie RM, Camacho-Hubner C, et al. Growth in Crohn's disease. *Acta Paediatr Suppl* 1999; 88:89-92.
8. Ballinger A. Fundamental mechanisms of growth failure in inflammatory bowel disease. *Horm Res* 2002; 58(Suppl 1):7–10.
9. Ballinger AB, Azooz O, El-Haj T, et al. Growth failure occurs through a decrease in insulin-like growth factor 1 which is independent of undernutrition in a rat model of colitis. *Gut* 2000; 46:694-700.
10. Hyams JS, Moore RE, Leichtner AM, et al. Relationship of type I procollagen to corticosteroid therapy in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1988; 112: 893-898.
11. Mack DR, Lanton C, Markowitz J et al. Laboratory values for children with newly diagnosed Inflammatory Bowel Disease. *Pediatrics*. 2007; 119:1113-9.
12. Targan SR. The utility of ANCA and ASCA in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5:61-63; discussion 66-67.
13. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, et al. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 822-829.
14. Targan SR, Landers CJ, Yang H, et al. Antibodies to CBir1 flagellin define a unique response that is associated independently with complicated Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005; 128: 2020-8.
15. Dubinsky MC, Ofman JJ, Urman M, et al. Clinical utility of serodiagnostic testing in suspected pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:758-765.
16. Markowitz J, Kugathasan S, Dubinsky MC et al. Age of diagnosis influences serologic responses in children with Crohn's disease: a possible clue to etiology. *Inflamm Bowel Dis*. 2009; 15: 714-719.
17. Dubinsky MC, Kugathasan S, Mei L et al. Increased immune reactivity predict aggressive complicating Crohn's disease in children. *Clin gastroenterol Hepatol*. 2008; 6: 1105-1111
18. Castellaneta SP, Afzal NA, Greenberg M, Deere H, Davies S, Murch SH, Walker-Smith JA, Thomson M, Srivistrava A. Diagnostic role of upper gastrointestinal endoscopy in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004; 39:257-261.
19. Sharif F, McDermott M, Dillon M, et al. Focally enhanced gastritis in children with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:1415-1420.
20. Fraquelli M, Colli A, Casazza G et al. Role of US in detection of Crohn disease: meta-analysis. *Radiology*. 2005; 236: 95-101.
21. Salbeni S, Rondonotti E, Iozzelli A et al. Imaging of the small bowel in Crohn's disease: A review of old and new techniques. *World J of Gastro*. 2007; 13: 3279-87.
22. Bodily KD, Fletcher JG, Solem CA et al. Crohn disease: mural attenuation and thickness at contrast-enhanced CT enterography—correlation with endoscopic and histologic findings of inflammation. *Radiology*. 2006; 238: 505-16.
23. Lee SS, Kim AY, Yang SK, et al. Crohn disease of the small bowel: comparison of CT enterography, MR enterography, and small-bowel follow-through as diagnostic techniques. *Radiology*. 2009; 251: 751-61.
24. Borrelli O, Cordischi L, Cirulli M, Paganelli M, Labalestra V, Uccini S, Russo PM, Cucchiara S. Polymeric diet alone versus corticosteroids in the treatment of active pediatric Crohn's disease: a randomized controlled open-label trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4: 744-753.
25. Zachos M, Tondeur M and Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 1: CD000542.
26. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, et al. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 895-902.
27. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2007; 132: 863-73.
28. Hyams J, Walters TD, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Blank M, Johanns J, Lang Y, Markowitz J, Cohen S, Winter HS, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. *Curr Med Res Opin*. 2011 Mar; 27(3): 651-62
29. Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Winter HS, Kugathasan S, Cohen S, Markowitz J, Escher JC, Veereman-Wauters G, Crandall W, Baldassano R, Griffiths A; T72 Study Group Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012 Apr; 10(4): 391-9
30. Turner D, Mack D, Leleiko N, et al. Severe pediatric ulcerative colitis: a prospective multicenter study of outcomes and predictors of response. *Gastroenterology*. 2010; 138: 2282-91.
31. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA Jr, Colletti RB, Dubinsky M, Kierkus J, Rosh J, Wang Y, Huang B, Bittle B, Marshall M, Lazar A Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2012; 143: 365-74
32. Dubinsky MC, Mei L, Friedman M, et al. Genome wide association (GWA) predictors of anti-TNFalpha therapeutic responsiveness in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16: 1357-66.
33. Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Reinisch W, et al. One Year Data from the Sonic Study: A Randomized, Double-Blind Trial Comparing Infliximab and Infliximab Plus Azathioprine to Azathioprine in Patients with Crohn's Disease Naive to Immunomodulators and Biologic Therapy. *Gastroenterology*. 2009; 136: A-116.
34. Rosh JR, Gross T, Mamula P et al. Hepatosplenic T-cell lymphoma in adolescents and young adults with Crohn's disease: A cautionary tale? *Inflamm Bowel Dis*. 2007; 13: 1024-30.
35. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH, Porter D, Blonski WC, Wasik M, Sampat S, Mendizabal M, Lin MV, Lichtenstein GR. A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011 Jan; 9(1): 36-41
36. Singh N, Rosenthal CJ, Melmed GY, Mirocha J, Farrior S, Callejas S, Tripuraneni B, Rabizadeh S, Dubinsky MC Early infliximab trough levels are associated with persistent remission in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2014 Oct; 20(10): 1708-13
37. Vaughn BP, Martinez-Vazquez M, Patwardhan VR, Moss AC, Sandborn WJ, Cheifetz AS. Proactive therapeutic concentration monitoring of infliximab may improve out-

- comes for patients with inflammatory bowel disease: results from a pilot observational study.
38. Inflamm Bowel Dis. 2014 Nov; 20(11): 1996-2003
 39. Mackner L, Crandall W and Szigethy E. Psychosocial functioning in pediatric inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2006 Mar; 12(3): 239-244.
 40. Mawdsley JE and Rampton DS. Psychological stress in IBD: new insights into pathogenic and therapeutic implications. Gut. 2005; 54: 1481-1491.
 41. Deter HC, Keller W, von Wietersheim J et al. Psychological treatment may reduce the need for healthcare in patients with Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis. 2007; 13: 745-752.
 42. Whitfield EP, Fredericks EM, Eder SJ, Shpeen BH, Adler J Transition readiness in pediatric patients with inflammatory bowel disease: patient survey of self-management skills. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015 Jan; 60(1): 36-41
 43. Sands BE, Cuffari C, Katz J, Kugathasan S, Onken J, Vitek C, Orenstein W. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2004; 10: 677-692.

DetECCIÓN Y VIGILANCIA DE DISPLASIA Y CÁNCER COLORECTAL (CCR) EN ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES (EII)

Dr. Flavio Steinwurz

Hospital Israelita Albert Einstein São Paulo - Brasil

Fellow of the ACG- American College of Gastroenterology

Secretario General del PANCCO - Pan American Crohn's and Colitis Organisation

INTRODUCCIÓN

El intestino grueso es la última parte del sistema digestivo y está conformado tanto por el colon, como por el recto. El colon está formado por metro y medio de intestino grueso, y los últimos 10 a 15 centímetros le corresponden al recto.

La mayoría de cánceres de colon y recto se originan de pólipos, que aparecen en la mucosa. No todos los pólipos tienen el potencial de transformarse en cáncer, pero aquellos que tienen tal capacidad se denominan adenomas. En la mayoría de los casos, a un adenoma le lleva más de 10 años convertirse en cáncer. Esa es la razón por la que algunas pruebas para prevención del cáncer son eficaces, a pesar de que se realicen con intervalos de hasta 10 años. Aunque los principales factores de riesgo de cáncer colorectal son los hereditarios y la edad avanzada, se ha encontrado que algunos otros factores están relacionados con un riesgo más elevado, y entre ellos, el consumo excesivo de alcohol, la obesidad, la inactividad física, el tabaquismo, posiblemente la dieta, y también en especial, las enfermedades inflamatorias intestinales (EII). Sin embargo, un intervalo de 10 años es demasiado grande en algunos casos, tales como el de las personas con Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica (CUCI) o con la Enfermedad de Crohn (EC), o en aquellas con fuertes antecedentes familiares de Cáncer Colorectal (CCR) o de adenomas, en las cuales el riesgo de desarrollar cáncer es mucho mayor.

Es por tanto absolutamente necesario realizar una vigilancia mediante colonosco-

pía, a intervalos más frecuentes en aquellos individuos con alto riesgo de cáncer de colon; por ejemplo, quienes tienen antecedentes personales de cáncer colorectal o de pólipos adenomatosos, antecedentes familiares de cáncer colorectal, poliposis no hereditaria, cáncer colorectal, o enfermedades inflamatorias de los intestinos.

La American Cancer Society, hace la advertencia que personas con enfermedades inflamatorias intestinales, condiciones crónicas donde ocurre inflamación importante, tienen un riesgo más alto de desarrollar cáncer colorectal. El riesgo aumenta con la extensión de la enfermedad.¹ Se estima que hasta 18% de los pacientes con historia de 30 años de colitis ulcerosa desarrollará cáncer.²

Mientras tanto, en los últimos años, han surgido evidencias indican que el riesgo puede ser más bajo. Algunas de las posibles razones por las cuales la incidencia de CCR relacionado con las EII podría estar disminuyendo son que los estudios recientes son más precisos que los históricos, la quimioprevención primaria con utilización de medicación es más efectiva contra la inflamación reduciendo el riesgo; y también por la prevención secundaria que consiste en la vigilancia corriente, que es más efectiva, con los programas de detección precoz de lesiones pre-malignas, o sea la identificación de displasia.³⁻⁵

Una metanálisis hecho por Jess y cols⁶, en 2012, incluyendo 8 estudios de cohort con seguimiento promedio de 14 años llegó a algunas conclusiones acerca del riesgo de CCR en CUCI:

- El riesgo de CCR en CUCI es aumentado de 2 a 4 veces, relacionados con:
 - Sexo masculino
 - Edad joven al diagnóstico
 - Enfermedad extensa
- En promedio puede ocurrir hasta 1,6% de CCR en 14 años de enfermedad (incluyendo los tumores esporádicos)

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO Y DETECCIÓN PRECOZ DEL CÁNCER COLORECTAL

Aunque está claramente establecido que en la CUCI (Colitis Ulcerosa Crónica Inespecífica) el riesgo de desarrollar Cáncer Colorectal (CCR) se encuentra aumentado, la magnitud de este riesgo no se ha definido con detalle. El riesgo acumulado de CCR en pacientes con CUCI se estima entre el 8,7% (IC 95%: 6,4-10,9) a los 30 años en la colitis distal y el 12,7% (IC 95%: 6-19,3) en la pancolitis. Es importante tomar en cuenta que en la población general, la prevalencia de CCR es entre el 5 y el 6%. Este riesgo se ve incrementado en general a partir de los 8 años de evolución de la CUCI y también en función de la extensión de la misma, siendo máximo en la pancolitis y normal, respec-

to a la población general, en la proctitis. Probablemente existen otros factores que influyen en el riesgo de CCR además de la duración y extensión de la enfermedad, como por ejemplo el antecedente familiar de CCR o la asociación de CUCI a colangitis esclerosante primaria.^{5,7} Recientemente, se ha sugerido que la administración crónica de aminosalicilatos podría ejercer un efecto de quimioprevención del desarrollo de displasia y CCR en la CUCI; sin embargo, se desconoce por el momento si el uso de inmunosupresores ejerce algún papel sobre este riesgo.^{3,7}

La mucosa crónicamente inflamada también ha sido relacionada con el aumento del riesgo de neoplasia (FIG. 1), así como su asociación con los riesgos ya bien estudiados de larga duración de la enfermedad, gran extensión de acometimiento de la mucosa, presencia de CEP (colangitis esclerosante primaria), y, más recientemente, el aumento de la severidad de inflamación histológica. Estudios recientes han demostrado que la severidad de la inflamación está vinculada directamente con el riesgo de desarrollar neoplasia.^{6,7}

La revisión de las estrategias de preven-

ción de la neoplasia de colon en la CUCI mediante colonoscopia no demuestra que el seguimiento endoscópico aumente la supervivencia pero sí que la detección es más precoz y en estados menos avanzados, lo que sugiere que esta práctica puede ser aceptablemente costo-efectiva. Por otra parte, el método de cribado de displasia en la CUCI tampoco queda bien establecido, puesto que los resultados más recientes utilizando biopsias dirigidas mediante cromoendoscopia parecen ser mejores que los obtenidos con colonoscopia y biopsias seriadas (aleatorias) convencionales. Por estas razones, se recomienda seguir estrategias de vigilancia encaminadas a la detección de focos de displasia, o de CCR en estado precoz.

Las directrices de práctica clínica de la Asociación Española de Gastroenterología y los de la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) determinan^{8,9}:

- En pacientes con colitis extensa (CUCI o EC), colonoscopia cada 2 años a partir de los 8-10 años del diagnóstico y cada año a partir de los 20 años del diagnóstico.
- En pacientes con colitis izquierda, el mismo programa pero iniciándose a partir de los 15 años del diagnóstico.

- No realizar los controles endoscópicos durante brotes de actividad (bajo valor para diagnóstico de displasia).
- En pacientes con colangitis esclerosante, independientemente de la extensión de la colitis, deberá realizarse colonoscopia anual, incluso después de practicarse trasplante hepático.

Llevando en cuenta que la existencia de displasia de alto grado o DALM implica en un elevado riesgo de CCR sincrónico, es recomendable:

- Colectomía en caso de CCR, displasia de alto grado o DALM con displasia de alto o bajo grado.
- Repetir control endoscópico a los 3-6 meses en caso de displasia de bajo grado sin DALM, e indicar colectomía si se repite en 3 controles consecutivos.

Las directrices actuales americanas y también de la Sociedad Británica de Gastroenterología, así como de otras sociedades y organizaciones profesionales, comparten un enfoque similar. Pacientes con colitis crónica por 8-10 años deben someterse a una colonoscopia con la intención de identificar una posible displasia.^{8,12} (FIG. 2)

FIG. 1

La Inflamación Histológica es un Riesgo para la Neoplasia en CUCI

AUTOR (año)	DISEÑO	PACIENTES	INFLAMACIÓN	RIESGO (OR o HR)
Rutter (2004)	Caso - control	68 casos 136 controles	Histológica	OR 4.69* (2.10 - 10.48)
Gupta (2007)	Cohort	418 pacientes 65 con cualquier neoplasia	Reporte Patológico: cualquier neoplasia	HR 1.4
	Caso - control	15 con neoplasia avanzada	Reporte Patológico: sin polipectomía: cualquier neoplasia	HR 3.0
Rubin (2006)		56 casos 90 controles	Padrón histológico regular	OR 2.8* (1.4 - 5.2)

*P<0.001
OR, oddis ratio; HR, hazard ratio

Rutter M et al. Gastroenterology. 2004; 126: 451
Gupta R et al. Gastroenterology. 2007; 133
Rubin D et al. Gastroenterology. 2006; 130: A2. Abstract 14

FIG. 2

Intervalos ideales para vigilancia	
AGA 2010 <ul style="list-style-type: none"> Selección después de 8 años para CUCI, y al diagnóstico para la CEP Vigilancia cada 1-3 años para colitis extensa y izquierda, y anual para CEP Protocolo de biopsia aleatoria Colectomía para displasia de alto grado; datos insuficientes para displasia de bajo grado 	ACG 2010 <ul style="list-style-type: none"> Selección después de 8-10 años para CUCI, y al diagnóstico para la CEP Vigilancia cada 1-2 años para colitis extensa y izquierda, y anual para CEP Protocolo de biopsia aleatoria Colectomía para displasia de alto grado, y también para displasia de bajo grado
Farraye F, et al. Gastroenterol 2010; 138: 738 - 45.	Kornbluth A, et al. Am J Gastroenterol 2010; 105: 501 - 23.

Algunos aspectos de la vigilancia pueden variar de acuerdo con la sociedad: la AGA inicialmente sugiere colonoscopia cada 1-2 años, y después de que 2 exámenes resulten negativos, entonces a cada 1-3 años hasta el fin de la segunda década, cuando vuelve a ser cada 1-2 años. La de BSG propone que dependa del riesgo. Bajo riesgo, incluidos colitis extensa sin inflamación endoscópica o histológica a cada 5 años, colitis distal, o colitis de Crohn (involucrando < 50% del colon). La colonoscopia a cada 3 años es recomendada para riesgo intermedio, incluido colitis extensa

con inflamación endoscópica activa leve, o inflamación histológica, o con presencia de polipos inflamatorios, historia familiar de CCR en parientes de primer grado con más de 50 años. La vigilancia anual es necesaria para casos de alto riesgo, incluyendo colitis extensa con inflamación endoscópica o histológica grave, o estenosis o displasia en los últimos 5 años (cuando no aceptaran la cirugía), o con colangitis esclerosante, o con historia familiar de CCR en parientes de primer grado con menos de 50 años (FIG. 3).¹¹⁻¹³

FIG. 3

Prevención Práctica Recomendada del Cáncer Colorectal - 2009	
Comenzar con 8 años de colitis	
<ul style="list-style-type: none"> • Para la Colangitis Esclerosante: en el momento del diagnóstico • Repetir la colonoscopia cada 1-2 años • Considerar intervalos más cortos si hay inflamación activa, historia familiar de CCR, CEP, estenosis, o pseudopólipos 	
Biopsias representativas de todos los segmentos colónicos	
<ul style="list-style-type: none"> • Considerar la cromoendoscopia • Atención a las lesiones que se desarrollan en pólipos • Biopsias de la mucosa adyacente a cualquier lesión polipoide 	

Ullman T et al. *Inflamm Bowel Dis.* 2009 Apr;15:630.

Los cambios displásicos están asociados con un valor predictivo para ambos tipos de cáncer colorectal, el concurrente (sincrónico) y subsecuente (metacrónico).¹¹⁻¹⁵

Además, las directrices de la Sociedad Británica de Gastroenterología incorporaron en 2010 la cromoendoscopia y la apreciación del grado de inflamación como factores de riesgo para displasia. La cromoendoscopia empezó a ser utilizada en 2003 pero ya en 2009 estaba bien establecida como una técnica importante en la detección de displasia por colonoscopia, además para los pacientes con CUCI. La utilización de la cromoendoscopia con biopsias dirigidas se mostró más efectiva para el diagnóstico de displasia que las biopsias aleatorias con la luz blanca.¹⁶ Las directrices han discriminado el grado de inflamación como de bajo, intermedio y alto riesgo, basados en los riesgos compuestos del paciente, incluyendo la inflamación observada durante el

examen, y hacen también la recomendación de cromoendoscopia como una técnica que puede mejorar el diagnóstico de displasia.⁸ Estas resoluciones fueron apoyadas por varios estudios, de acuerdo a la FIG. 4.¹⁶

En el año de 2009 Korelitz ha discutido un estudio de Friedman et al., con 259 pacientes con la colitis de Crohn que fueron sometidos en promedio a 4 colonoscopias en 25 años para seguimiento de su molestia, después de un examen inicial negativo para displasia. El riesgo acumulativo para desarrollar displasia ha tenido un aumento muy discreto, de 22% para 25% en 10 años, siendo que la prevalencia de colitis extensa fue mayor en los participantes del estudio de lo que ocurre en general en una población aleatoria. Todavía, el autor ha dicho que la prevención a largo plazo para el desarrollo de displasia y cáncer en esta población es muy ventajosa.¹

FIG. 4

Estudios Prospectivos Controlados comparando la Cromoendoscopia con la Luz Blanca: Diagnóstico de Displasia

ESTUDIO	NÚMERO DE CASOS	NÚMERO DE LESIONES POR CASO POR CROMO	NÚMERO DE LESIONES POR CASO POR LUZ BLANCA	DIFERENCIA (x - veces)
Kiesslich et al (2003)	165	0.381	0.124	3.07
Hurlstone et al (2004)	324	0.259	0.068	3.81
Rutter et al (2004)	100	0.090	0.020	4.50
Kiesslich et al (2007)	153	0.210	0.044	4.75
Marion et al (2008)	102	0.157	0.029	5.66

Neurath M, Kiesslich R. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology.* 2009; 6: 134.

La estrategia tradicional de vigilancia ha sido realizada con la colonoscopia de luz blanca.⁸⁻¹⁴ Se hace con biopsias aleatorias a cada 10 cm en cuatro segmentos desde el ciego hasta el recto. Se hacen un total de 33 biopsias al menos, pudiendo llegar hasta 64 biopsias aleatorias. Es un protocolo derivado de estudios en especímenes de colonoscopia y que identifica áreas grandes de displasia en las cuales la conducta ya está bien establecida. Hay muchas limitaciones en las biopsias aleatorias. El área de la superficie del colon y recto es 1800 cm² mientras el área de la superficie de la pinza de biopsia es 3mm². Se recomienda al menos 33 biopsias pero el porcentaje cubierto por este enfoque es de 0,05% - 0,10%.^{9,11,15} Hay, por lo tanto, un bajo rendimiento de las biopsias aleatorias en la vigilancia en CUCI. En un estudio con 167 pacientes con CUCI fueron realizadas 466 colonoscopias preventivas y solamente 24 de 11.722 biopsias aleatorias detectaron neoplasia (0,2%), o sea aproximadamente 1 en 500 biopsias aleatorias.¹⁵

En realidad, estudios recientes han demostrado muy poca productividad con biopsias aleatorias, y las nuevas estrategias no necesitan de este enfoque no específico.^{15,16}

Los desafíos para el enfoque acerca de la prevención del CCR incluyen la cantidad de tiempo necesaria, la falta de adherencia

a las recomendaciones clínicas y directrices, y la ausencia de evidencia demostrando beneficio general. Además, muchos pacientes no están calificados, por mala preparación o presencia de inflamación activa. La cromoendoscopia con biopsias dirigidas podría traer una nueva perspectiva pero todavía no hay estudios de largo plazo.¹⁶⁻¹⁹

Un metanálisis acerca de la cromoendoscopia para displasia en CUCI ha demostrado resultados muy interesantes. Se evaluaron 6 ensayos clínicos aleatorios acerca de la precisión diagnóstica del aerosol de colorante de azul de metileno o índigo carmín y había sensibilidad de 83,3%, y especificidad de 91,3%. La conclusión fue que la cromoendoscopia tiene una sensibilidad media/alta, y una precisión diagnóstica alta para detección de lesiones displásicas en CUCI, 7% mejor que la luz blanca.²

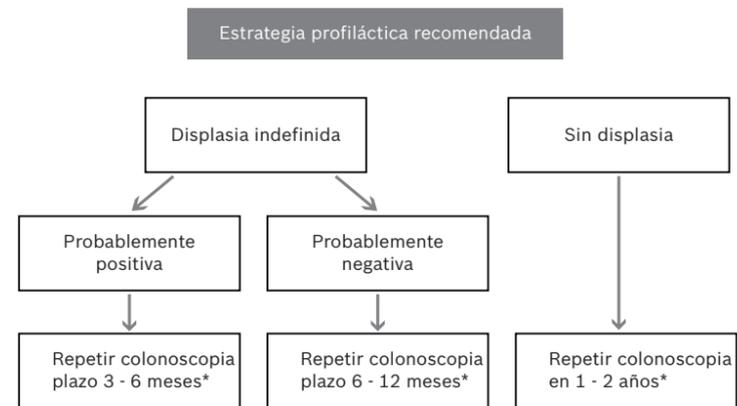
Los nuevos protocolos de biopsias dirigidas tienen el objetivo de utilizar nuevas técnicas endoscópicas para direccionar biopsias en áreas de alto riesgo. Para estos objetivos se utilizan la cromoendoscopia con spray de colorante, y técnicas de imagen como la banda estrecha (narrow band), magnificación endoscópica y endomicroscopía confocal. Estas nuevas técnicas permiten identificar mejor pequeños campos de displasia.^{16,19}

MANEJO DE LA DISPLASIA POLIPOIDE EN LA EII

La resección endoscópica (sin resección quirúrgica) es el tratamiento adecuado para pólipos adenoma-like en pacientes con EII, cuando la polipectomía ha sido completa, la base del pólipo fue biopsiada separadamente y no se encontró ninguna displasia, y ningún otro punto de displasia en cualquier sitio del colon.¹²

El manejo de la displasia y la estrategia profiláctica recomendada debe ser hecha de acuerdo con la presencia y grado de displasia, y el tipo, o sea, plana o polipoide. (FIG. 5,6,7y 8)^{11,12,21}

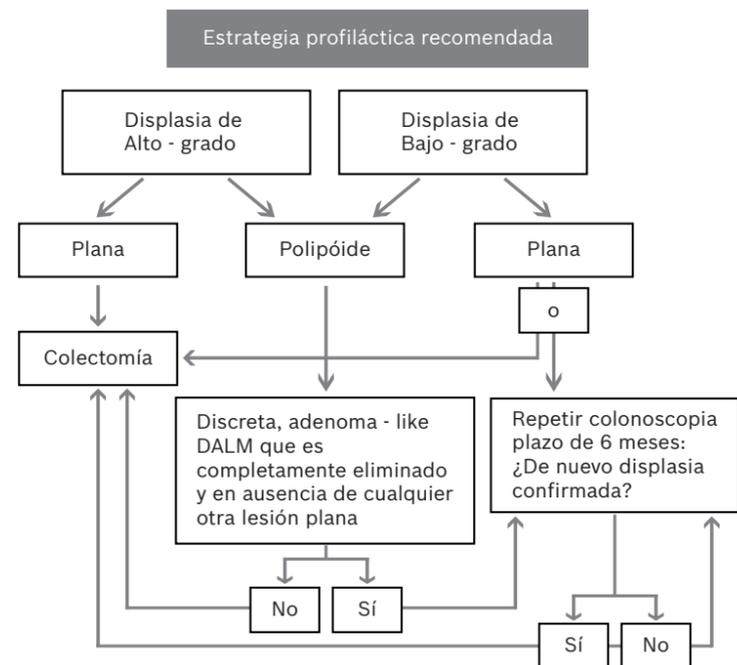
FIG. 5



*La validez de periodos más cortos aún no se han determinado

Itzkowitz S et al. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1634 - 1648.

FIG. 6



Itzkowitz S et al. *Gastroenterology*. 2004; 126: 1634 - 1648.

FIG. 7

Directrices de la AGA para el manejo de Displasia

Cuestiones y parámetros a decidir	No DALM o ALM	DALM o ALM	Displasia de Alto Grado en la mucosa	Displasia de Bajo Grado
Progresión	No hay información	<5%*	Alta	1 - 12% vs 25 - 55%
Cáncer oculto	43%	<5%	42%	19%
Resectabilidad	No	Sí	No	No
Tratamiento	Cirugía	Polipectomía	Cirugía	Datos insuficientes

*50% adenoma posterior - necesita vigilancia estrecha

Farraye F. *Gastroenterol* 2010; 138 - 738.
Bernstein C. *Lancet* 1994.

FIG. 8

Manejo de la Displasia asociada a lesión o masa (DALM)

Población de pacientes	N	Tiempo de Follow up	Resultados (% pacientes)
CUCI o colitis de Crohn con pólipos displásicos y sin displasia de la mucosa ¹	48	4.1 años	48% pólipos posteriores 0 cáncer
CUCI con adenoma-like mass (ALM) ²	24	42.4 meses	58% adenoma-like DALMS posteriores 4% LGD 0 adenocarcinoma
CUCI con adenoma esporádico fuera del área de colitis	10	41.2 meses	50% adenomas posteriores 0 LGD 0 adenocarcinoma
No CUCI con adenoma esporádico	49	37 meses	39% adenomas posteriores

1. Rubin PH, et al. *Gastroenterology*. 1999; 117: 1295 - 1300. 2. Engelsjerd M, et al. *Gastroenterology*. 1999; 117: 1288 - 1294.

En general el enfoque actualizado de vigilancia en CUCI puede ser resumido por los siguientes puntos:

- La evolución de la tecnología óptica ha hecho la identificación de displasia en CUCI más fácil
- La quimio prevención puede reducir la inflamación^{2,3,7}
- El riesgo de cáncer está disminuyendo²⁻⁴
- La vigilancia con colonoscopia en CUCI sigue siendo necesaria, y determina los pacientes de riesgo por factores múltiples que incluyen la inflamación⁷
- Biopsias aleatorias para vigilancia son de uso limitado¹⁵
- La cromoendoscopia con biopsias dirigidas aumenta la capacidad de detectar displasia cuando comparada con la

luz blanca, todavía no ha sido estandarizada para vigilancia en CUCI y debe ser utilizada^{16,19,20}:

- Cuando uno tiene experiencia
- En pacientes de alto riesgo
- Cuando la inflamación está sobre control y la preparación es muy buena
- El hallazgo de displasia en áreas de colitis (por cualquier método), debe ser monitoreado cuidadosamente, representando un aumento de riesgo, y requiere una consulta con un cirujano^{7,8,11,12}
- Adenomas que son resecaados en su totalidad, sin displasia adyacente o distante, pueden ser estrechamente vigilado sin necesitar de cirugía.^{11,12}

Las principales diferencias entre las conductas acerca de la progresión de EII para CCR, del pasado y de ahora, están descritas en la FIG. 9.

FIG. 9

Manejo de la Displasia Polipoide

Pasado	Presente
<ul style="list-style-type: none"> • CCR común en CUCI • La relación displasia-cáncer fue identificada • Actividad inflamatoria no tiene importancia en el riesgo • Biopsias aleatorias • Cualquiera displasia = colectomía 	<ul style="list-style-type: none"> • CCR en CUCI menos frecuente • Distinción entre la displasia plana, elevada y polipoide • La inflamación es un riesgo importante, y otros identificados • Biopsias dirigidas pueden realizarse • Algunas displasias pueden ser seguidas de forma segura

Colangitis Esclerosante Primaria (CEP)

La Colangitis Esclerosante Primaria (CEP) es una manifestación extraintestinal de las EII que afortunadamente es muy rara y que puede desarrollar el colangiocarcinoma, que es la complicación más temible, pero también aumenta el riesgo del cáncer colorectal. Las estrategias de prevención del cáncer colónico en pacientes con CEP e CUCI incluyen una colonoscopia anual o cada 6 meses, comenzando en el día del diagnóstico, independiente del conocimiento del tiempo de EII. Aproximadamente 3-4% de los pacientes con EII pueden tener CEP concomitante.^{13,22-25}

Algunos detalles de la asociación CUCI+CEP son: 3Masculino/1Femenino; 6% pequeños ductos; 70% mal pronóstico.

En el caso de la asociación EC+CEP: 1 Masculino/1 Femenino; 22% pequeños ductos; 15% mal pronóstico.^{17,22-24}

La mayoría de los pacientes con CEP mueren de cáncer y no de otras causas. Cuando ocurre el cáncer colorectal, en general es del colon derecho. El colangiocarcinoma, por otro lado, es de difícil diagnóstico, y tiene un mal pronóstico. El papel de la ecografía anual es muy discutible.^{25,26}

El cáncer colorectal en enfermedades inflamatorias intestinales aún es un problema que necesita de muchos estudios más para llegar a una buena práctica de cómo hacer la prevención y detección precoz. Una considerable parte de los médicos no las ejecutan por ningún protocolo ya que no es fácil y compatible con la estructura de la gran mayoría de los centros de gastroenterología.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*. 2001; 91: 854-62.
- Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001; 48: 526-35.
- Jess T, Simonsen J, Jorgensen KT, et al. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterol*. 2012; 143: 375-81.
- Nguyen GC, Bressler B. A tale of two cohorts: are we overestimating the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease? *Gastroenterol*. 2012; 143: 288-90.
- Rubin DT. The changing face of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: progress at last! *Gastroenterol*. 2006; 130: 1350-2.
- Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L, et al. Risk of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis: A Meta-analysis of Population-Based Cohort Studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012; 10: 639-45.
- Rubin DT, Cruz-Correa MR, Gasche C, et al. 5-ASA in Colorectal Cancer Prevention Meeting Group. Colorectal cancer prevention in inflammatory bowel disease and the role of 5-aminosalicylic acid: a clinical review and update. *Inflamm Bowel Dis*. 2008; 14: 265-74
- Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002) *Gut* 2010; 59: 666-89.
- Biancone L, Michetti P, Travis S, et al. European evidence based consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. *J Crohns Colitis* 2008; 2: 63-92.
- Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501-23.
- Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA medical position on inflammatory bowel disease. *Gastroenterol* 2010, 138: 738-45.
- Ullman T, Odze RD, Farraye FA, et al. Diagnosis and management of dysplasia in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease of the colon. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 630-8.
- Desai D, Desai N. Colorectal cancer surveillance in inflammatory bowel disease: A critical analysis. *World J Gastrointest Endosc* 2014; 16; 6: 541-8.
- Rubin DT, Rothe JA, Hetzel JT, et al. Are dysplasia and colorectal cancer endoscopically visible in patients with ulcerative colitis? *Gastrointest Endosc* 2007; 65: 998-1004.
- van den Broek FJ, Stokkers PC, Reitsma JB, et al. Random biopsies taken during colonoscopic surveillance of patients with longstanding ulcerative colitis: Low yield and absence of clinical consequences. *Am J Gastroenterol* 2014; 109: 715-22.
- Neurath M, Kiesslich R. Is chromoendoscopy the new standard for cancer surveillance in patients with ulcerative colitis? *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2009; 6: 134-5.
- Korelitz BI. Crohn's colitis versus ulcerative colitis: should surveillance for dysplasia and cancer differ? *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 2009; 6: 144-5.
- Odze RD, Goldblum J, Noffsinger A, et al. Interobserver variability in the diagnosis of ulcerative colitis-associated dysplasia by telepathology. *Mod Pathol* 2002; 15: 379-86.
- Kiesslich R, Neurath MF. Chromoendoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2012; 41: 291-302.
- Wu L, Wu J, Li P, et al. The diagnostic accuracy of chromoendoscopy for dysplasia in ulcerative colitis: meta-analysis of six randomized controlled trials. *Colorectal Dis*. 2012; 14: 416-20.

21. Tzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol* 2004; 126: 1634-48.
22. Broomé U, Olsson R, Loof L, et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1996; 38: 610-5.
23. Chapman RW, Arborgh BA, Rhodes JM, et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut* 1980; 21: 870-7.
24. Loftus EV Jr, Harewood GC, Loftus CG, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005; 54: 91-6.
25. Torres J, Pineton de Chambrun D, Itzkowitz SH, et al. Colorectal neoplasia in patients with Primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 34: 497-508.
26. Claessen MM, Lutgens MW, van Buuren HR, et al. More right-sided IBD-associated colorectal cancer in patients with primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1331-6.

New Techniques in the management of Inflammatory Bowel Diseases: in whom and when?

Dr. Paulo G. Kotze

Colorectal Surgery Unit - Catholic University Of Paraná - Curitiba, Brazil.

S-ECCO committee member

INTRODUCTION

Even with the development of medical therapy for inflammatory bowel diseases (IBD) over the last years, a significant proportion of patients will still require surgery for the management of both Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC).¹ The development of specific surgical equipments, as robots and single-port devices, as well as other important tools, helped

surgeons to start operating patients in a different way, always aiming for minimally invasive techniques and enhanced recovery protocols. In the next paragraphs, a description of new techniques and approaches in the surgical management of IBD is listed (table 1), with a focus in the discussion of the indications and who are the best patients to benefit from them.

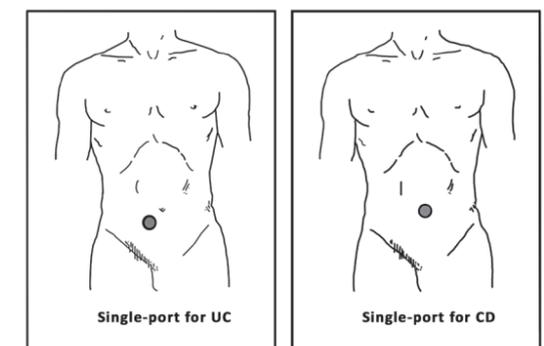
Table 1: new techniques for the management of IBD, abdominal and perineal approaches.

New techniques for surgical management of IBD	
Abdominal	Perineal
Single-port surgery	LIFT procedure
Robotics	Transanal approaches
Protection of intentional anastomosis	

ABDOMINAL PROCEDURES FOR IBD

Single-Port Surgery

Single-port laparoscopic surgery (SP) is based on the concept of a minimally invasive surgical approach to the abdominal cavity, where trocars and optics are inserted in a single site in the abdominal cavity. Generally, the location of the single-port device is in the umbilicus (usual position in CD), but it can also be placed in the right iliac fossa, at ileostomy sites, mainly in the management of UC (FIG.ure 1).



SP operations were developed in order to minimize pain, achieve a better cosmesis and a short hospital stay in surgical management. Its use was started in simpler op-

FIG.ure 1: location of the SP device in IBD surgical management. Generally, it is located in the right iliac fossa in UC, and in the umbilicus in CD.

erations, such as cholecystectomies, and further transposed to colorectal surgery.

FIG.ure 2 illustrates the positioning of a SP device in the abdominal cavity. In the device, usually 3 instruments can be placed, normally one optics device (10 or 5 mm), and 2 operative instruments (usually one for dissection and one for retraction). The operation can be held by 2 surgeons, and self-retraction is performed, with no need for a third member in the surgical team.

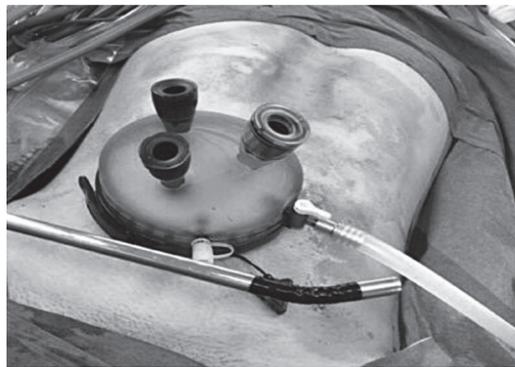


FIG.2: single-port device in the umbilicus site in a CD patient. Image courtesy of Antonino Spinelli (Milano, Italy).

There is scarce data in the literature regarding SP operations in CD. A systematic review selected only 34 studies.² In one small retrospective study, Maeda et al. from Japan, demonstrated in a total sample of 45 patients (11 operated by SP compared to 34 operated by conventional laparoscopy), that the SP operation for ileocecal resections in CD may be safe and feasible in selected patients, and have better cosmetic results than conventional multiport laparoscopic surgery.³ The authors also demonstrated that intraoperative bleeding was reduced with this technique, as compared to laparoscopy. In another study from the Netherlands, Gardenbroek et al. demonstrated similar results. In a sample of 21 patients operated with SP, compared to 42 submitted to ileocaecal resections for CD, there was less need for pain medication postoperatively as opposed to multiport laparoscopic ileocecal resection, besides the advantages of the cosmetic results.⁴

In the management of UC, single-port operations are usually performed in the first step of a 3-stage procedure (subtotal colectomy and ileostomy), in order to minimize adhesions in the abdominal cavity that can make the subsequent approaches difficult. The SP device is usually inserted at the ileostomy site in the right lower quadrant, and the operation is performed without incisions, with the extraction of the specimen at the same site. Restorative proctocolectomies, with ileal-anal pouch anastomosis (IPAA) can also be performed with the SP approach, and initial case series from the literature are described.

Most of the studies from the literature emphasize that the ideal candidates for SP operations in IBD are skinny patients, with low body mass indexes, mostly the cases that are considered the “easy” cases to be performed by multiport laparoscopy. Moreover, in CD patients, the ideal candidates would be patients without large inflammatory masses and complications such as retroperitoneal abscesses and internal fistulas. In UC, stable patients, without toxic megacolon are also the ideal candidates in the urgent setting.² Therefore, selection of patients is the key issue with this technique.

Robotics

There is also lack of data regarding the approach with robotics in the surgical management of IBD in the literature. The advantages of the pelvic approach with robotics are mostly described in rectal cancer patients, where nerve preservation and better access to the pelvic cavity are demonstrated, as well as ideal ergonomics for the surgeon. The robots are usually expensive devices, that demand a huge financial investment from institutions, and specific training for the surgical staff. The cost-benefit of robotics, mainly in colorectal surgery, is not yet demonstrated, as multiport laparoscopic procedures and SP operations are less expensive and require a shorter learning curve.

One significant disadvantage of the robotic operation is that after positioning of the

trocars, the position of the patient in the operating table cannot be changed.⁵ It is clear that in pelvic approaches, when there is no need for a change in the position, the advantages could be more evident. However, in specific operations when several quadrants of the abdominal cavity must be accessed (for example, in a subtotal colectomy), the limitations of the robots are mostly caused by the impossibility of moving the patient in the operating table. Therefore, initial reports for the robotic approach in IBD are based on the pelvic step of pouches in UC and completion proctectomies.⁶ After multiport laparoscopic total colectomy, the robot is inserted in order to have a better pelvic dissection and a safe IPAA. This operation is generally a hybrid approach, with the abdominal part being performed by laparoscopy and the pelvic part by the robot, and we still need comparative studies to check the potential advantages of the method. In CD, ileocaecal resections or segmental colonic resections can also be performed with robotics, mostly in cases where no change in the positioning of the patient is needed.

In summary, the robotic approach for IBD is still in the initial phase, mostly for pouch operations and proctectomies in UC (pelvic approach), and is recommended only in centers that had specific training from the surgical staff and the equipment is available.

Protection of Intestinal Anastomosis

Anastomotic dehiscence is one of the most important complications after intestinal anastomosis in general. In IBD, this is even a more important issue, mainly due to the complexity of the anastomosis in UC (e.g., IPAA) and the nutritional status and bowel oedema and dilatation in CD. Usually, the rates of anastomotic dehiscence are higher in IBD than in cancer patients, for example. For that reason, any attempt to reduce this significant rates of complications are welcome in the management of IBD.

Several materials have been proposed to obtain internal or external anastomosis reinforcement, aiming to reduce the risk of dehiscence and/or minimize its consequences. Intraluminal sealants, biodegra-

dable material compounds with barrier function, aim to prevent the contact of the fecal contents with the anastomosis, thereby avoiding the extravasation of fecal matter in the case of dehiscence.⁶

Extraluminal sealants act as an external coating of the anastomosis and have been proposed aiming to fill the gaps between the staples/stitches, reduce bleeding and the rates of dehiscence. This method can be particularly valuable for anastomosis of high risk for fistulas, when the defect would be sealed by the coated material, thereby preventing the clinical outcome of local sepsis. Included in this group are multiple devices, such as fibrin glue, expandable polytetrafluoroethylene (ePTFE), oxidized regenerated cellulose (Curacel®), platelet-rich plasma, the omentum, hyaluronic acid/carboxymethyl cellulose and collagen matrixbound coagulation factors, also called human fibrinogen and thrombin patch (HFTP - TachoSil®). Most studies performed with these materials are experimental models in animals and have not shown convincing results.^{7,8} De Stefano et al., in a nonrandomized trial, described the use of HFTP in 24 patients undergoing conventional colorectal operations. The use of the product was considered effective as a sealant of anastomosis in these patients, assessed by the shorter hospital stay compared to the control group (7.2 × 9.3 days).⁹

We have recently described an initial case series of patients submitted to anastomosis that used the extra-luminal protection with human fibrinogen and thrombin patch, with favourable results.¹⁰ The patch is simply attached to the anastomosis externally, and its sealing properties aim to reduce leakage (FIG.ure 3). This was confirmed in some studies with other digestive tract anastomosis. Most of our cases were non-IBD patients, and most of the literature is based in cancer patients as well.

Definitely, in a near future, these products will be studied in more controlled trials (some are ongoing) and specifically for IBD, there is a potential room for the use of these devices with the aim of reducing the rates of dehiscence, and avoiding the need for stomas in groups with high risk for

anastomotic complications, such as ultra-low anastomosis, patients with previous steroids and inadequate nutritional status.

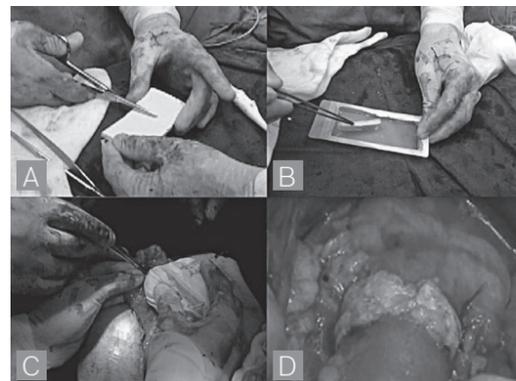


FIG.ure 3: application of human fibrinogen and trombin patch in a patient during colorectal anastomosis. A: preparation of the patch. B: saline solution to initiate the sealing properties. C: application of the patch. D: final aspect of the anastomosis, with sealant protection.

PERINEAL PROCEDURES FOR IBD

Lift Procedure

The LIFT (Ligation of Intersphincteric Fistula Track) procedure was initially described by Thai surgeons in 2007.¹¹ The aim of the procedure is to close perianal fistulous tracks preserving the continence. It was initially described in criptoglandular fistulas, and subsequently used in perianal Crohn's fistulas.

The technique is quite simple and does not use any device or external instrument. An incision is made in the intersphincteric groove, between the anal verge and the external opening. Dissection in the intersphincteric plane is performed, and identification of the fistulous track is accomplished (FIG.ure 4). The next step is to interrupt the track with simple sutures, and then cut it between the stitches. The external opening is drained, and a simple suture in the internal opening can be made. With this method, no damage in the sphincters is performed, and consequently, continence is preserved.

The results with the LIFT procedure are quite variable in the literature, in criptoglandular fistulas (57-83% of healing rates).¹² In CD, the experience is even more limited, with no comparative study with other methods ever being performed. In a prospective cohort study, Gingold et al. described 67% of healing rates after a follow-up of 12 months.¹³ This promising study stated the LIFT procedure can be an alternative to persistent fistulas after seton placement and anti-TNF therapy in selected cases. The complexity of some fistulas in CD may be a significant limitation to this technique.



FIG.ure 4: identification of the fistulous track in the intersphincteric plane during the LIFT procedure.

Transanal Approaches

Another promising alternative in minimally invasive surgery for the management of IBD are the transanal approaches. Laparoscopic dissection of the rectum from bottom to top is described in proctectomy and can be performed with single-port devices fixed in the perineum. The rectum is dissected in the intersphincteric plane, with a clear and direct laparoscopic view, and the abdominal cavity is entered from below. Patients with UC that were previously submitted to total or subtotal colectomies and need rectal excision are ideal candidates for this technique, with a single perineum incision (no abdominal incisions). It can be also used in total proctocolectomies for UC or CD in the rectal dissection, as a complementary step to the abdominal total colectomy, that can be performed by multiport laparoscopy or even single-port.

In single-port IPAA in UC, after a complete dissection of the rectum from the abdomen, a transanal incision in the distal rectum performed circumferentially can lead to specimen extraction transanally. The ileal pouch can be constructed in the perineum, with IPAA being performed manually with the support of a lone-star retractor. A loop ileostomy is made in the right lower quadrant, at the site of the single-port device, and a patient can be submitted to a pouch procedure without any incision.

FINAL CONSIDERATIONS

The surgical management in colorectal surgery in general evolved significantly over the last decades. Multiport laparoscopy is still the most performed approach in IBD surgery nowadays. However, single-port operations are being performed worldwide in IBD surgical referral units, and the experience with this method is expanding significantly. Robotics are more limited to centers that have the appropriate equipment, with a demand of a huge financial investment, with a long learning curve for surgeons. Transanal approaches are also being performed with the advantages of incision-less operations and cosmetic benefits. Clearly, all these procedures constitute promising techniques that still need to pass in the proof of time in the IBD surgical management.

REFERENCES

1. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1993 Dec;105(6):1716-23.
2. Single-port laparoscopic surgery for inflammatory bowel disease. Rijcken E, Menigen R, Senninger N, Bruewer M. *Minim Invasive Surg*. 2012;2012:106878.
3. Maeda K, Noda E, Nagahara H, Inoue T, Takii M, Watanabe K et al. A comparative study of single-incision versus conventional multiport laparoscopic ileocecal resection for Crohn's disease with strictures. *Asian J Endosc Surg*. 2012 Aug;5(3):118-22.
4. Gardenbroek TJ, Verlaan T, Tanis PJ, Ponsioen CY, D'Haens GR, Buskens CJ, Bemelman WA. Single-port versus multiport laparoscopic ileocecal resection for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Nov 1;7(10):e443-8.
5. McLemore EC, Cullen J, Horgan S, Talamini MA, Ramamoorthy S. Robotic-assisted laparoscopic stage II restorative proctectomy for toxic ulcerative colitis. *Int J Med Robot*. 2012 Jun;8(2):178-83
6. Miller AT, Berian JR, Rubin M, Hurst RD, Fichera A, Umanskiy K. Robotic-assisted proctectomy for inflammatory bowel disease: a case-matched comparison of laparoscopic and robotic technique. *J Gastrointest Surg*. 2012 Mar;16(3):587-94
7. Parker MC, Pohlen U, Borel Rinkes IHM, Delvin T. The application of TachoSil for sealing colorectal anastomosis: a feasibility study. *Colorectal Disease* 2013;15(2):252-257.
8. Pommergaard HC, Achiam MP, Rosenberg J. External coating of colonic anastomoses: a systematic review. *Int J Colorectal Dis* 2012; 27:1247-1258.
9. De Stefano A, Bettarini F, Di Mare G, Neri A. Enteric anastomosis and Tachosil. *Minerva Chir* 2011; 66:183-8.
10. Kotze PG, de Barcelos IF, Ropelato RV, Coy CSR. Human fibrinogen and thrombin patch for extraluminal protection of intestinal anastomosis. *J Coloproctol* 2013;33(3):174-178.
11. Rojanasakul A. LIFT procedure: a simplified technique for fistula-in-ano. *Tech Coloproctol* 2009;13(3):237-24.
12. Lewis RT, Bleier JI. Surgical treatment of anorectal Crohn disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2013;26(2):90-9.
13. Gingold DS, Murrell ZA, Fleshner PR. A prospective evaluation of the ligation of the intersphincteric tract procedure for complex anal fistula in patients with Crohn's disease. *Ann Surg*. 2014;260(6):1057-61.

Diagnóstico y Tratamiento de Pouchitis

Dr. Fabián Juliao Baños

Sección de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva

Coordinador Consulta de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Hospital Pablo Tobón Uribe Medellín-Colombia.

Profesor Universidad de Antioquia y Pontificia Universidad Bolivariana.

Medellín, Colombia | E-mail: fabianjuliao@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El término "Pouchitis" (reservoritis) fue descrito por Kock en 1977, como una condición inflamatoria del reservorio ileal continente (pouch de Kock), en pacientes llevados a proctocolectomía. Luego, el pouch de Kock es remplazado por la bolsa con anastomosis ileo-anal (reservorio ileo-anal), la cual se realiza con los últimos 20-30 cms del ileon distal, descrita en forma independiente por Parks y Utsunomiya en 1980, siendo hoy en día la mejor opción quirúrgica para pacientes con colitis ulcerativa (CU) con displasia o refractarios al tratamiento médico⁽¹⁾. Hoy en día los reservorios más realizados son los tipo J y

S, prefiriendo este último para pacientes obesos con mesenterio corto, y dejando el pouch tipo K para individuos con mala función del esfínter anal. El pouch tipo W ha sido abandonado por su alta tasa de complicaciones (FIG. 1). La realización del pouch ha mejorado la calidad de vida de los pacientes y ha disminuido la incidencia de neoplasia asociada a CU. La pouchitis es la complicación más frecuente a largo plazo del reservorio ileo-anal, con una prevalencia acumulada de 23-46%, y una incidencia anual hasta de 40%, siendo responsable de 10% de falla del reservorio⁽²⁾.

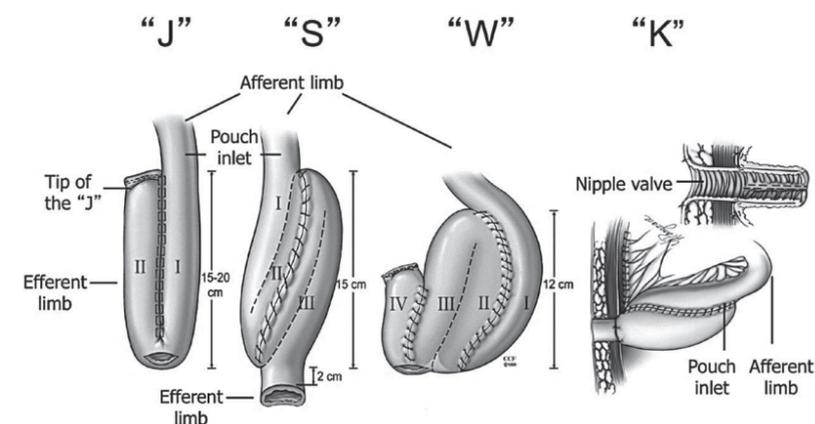


FIG. 1: Anatomía y tipos de reservorio. Tomada de Shen B. Pouchitis: What Every Gastroenterologist Needs to Know. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2013;11:1538-1549

En 1987, en la Clínica Mayo se definió la pouchitis como un síndrome clínico caracterizado por deposiciones acuosas frecuentes, a veces sanguinolentas, asociada a urgencia, incontinencia, cólicos abdominales, malestar general y fiebre, con duración mínima de dos días y con me-

oría después de 48 horas de tratamiento con metronidazol.⁽³⁾ Una definición con criterios más específicos fue propuesta por el Hospital St. Marks que considera pouchitis como la triada de diarrea (> 6 deposiciones/día), > de 4 hallazgos endoscópicos (edema, granularidad, friabilidad,

pérdida del patrón vascular, sangrado de la mucosa o ulceración) y un mínimo grado de 4 sobre 6, de los siguientes criterios histopatológicos: Infiltrado polimorfonuclear y porcentaje de ulceración por campo de bajo poder.⁽⁴⁾ El Índice de actividad de pouchitis (Pouchitis Disease Activity Index PDAI) se desarrolló en 1994⁽⁵⁾, teniendo en cuenta criterios clínicos, endoscópicos e histopatológicos (Tabla 1), este índice es en la actualidad el más utilizado

en la práctica clínica y ensayos clínicos. Un puntaje > ó igual a 7 indica pouchitis activa, una disminución de 3 puntos significa respuesta, y un marcador total menor de 3 indica remisión. Luego, Heusche y colaboradores describen en 2001 el marcador de actividad de Pouchitis (Pouchitis Activity Score PAS), similar al anterior, pero con la adición de inflamación crónica dentro de las variables histopatológicas⁽⁶⁾.

Tabla 1: Índice de actividad de Pouchitis (PDAI). Pouchitis es definida con un marcador > ó igual a 7. Adaptado de: Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, Pemberton JH, Phillips SF. Pouchitis following ileal pouch-anal anastomosis: a pouchitis disease activity index. Mayo Clin Proc 1994;69:409-415.

Frecuencia de deposiciones:	Score	Criterios endoscópicos:	Score
Lo usual en postoperatorio	0	Edema	1
1-2 deposiciones/día > usual	1	Granularidad	1
3 ó más deposiciones/día > usual	2	Friabilidad	1
Sangrado rectal:		Pérdida de parón vascular	1
Ninguno o raro	0	Exudado mucoso	1
Presente diario	1	Ulceración	1
Urgencia fecal/cólico abdominal:		Criterios histológicos:	
Ninguno	0	Infiltración polimorfo nucleares	
Ocasional	1	Leve	1
Usual	2	Moderado + abscesos cripticos	2
Fiebre (> 37.8 °C):		Severo + abscesos cripticos	3
Ausente	0	Ulceración por campo de bajo poder	
Presente	1	< 25%	1
		>25% < 50%	2
		> 50%	3

La actividad de la pouchitis es clasificada en: remisión, actividad leve, moderada o severa (hospitalización por deshidratación e incontinencia). La duración es definida como aguda (< o igual a 4 semanas) o crónica (> 4 semanas), y el patrón de actividad se clasifica como infrecuente (1 o 2 episodios/año), recurrente (> o igual a 3 episodios/año o recaída dentro de un mes posterior a la suspensión del tratamiento antibiótico), o actividad continua.⁽²⁸⁾

ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

Existe evidencia que la microbiota intestinal tiene un papel fundamental en la iniciación y en la progresión de la pouchitis, esta sólo se presenta posterior al cierre de la ileostomía, cuando se expone el reservorio a altas concentraciones de bacterias. Dos factores contribuyen a esto: la

alteración en la flora intestinal (disbiosis) y la presencia de bacterias, hongos o virus patógenos. La construcción del reservorio conduce a una alteración en la anatomía intestinal, que favorece estasis de la materia fecal con metaplasia colónica de la mucosa y mayor exposición a bacterias comparado con el íleon terminal normal, creando un ambiente favorable para la inflamación. 85% de los reservorios muestran algún grado de inflamación crónica, con cambios que se inician desde la sexta semana posterior al cierre de la ileostomía, con incremento en la producción de sulfomucinas, alteración en el metabolismo de ácidos grasos de cadena corta y alteración en la reabsorción de ácidos biliares⁽⁷⁾.

En este momento y a pesar de los avances en microbiología molecular, no se han podido relacionar especies individuales a la

formación de pouchitis. Es sabido que 60-80% de bacterias intestinales no pueden ser cultivadas.⁽²⁶⁾ Algunas especies relacionadas con pouchitis incluyen Lachnospiraceae, Incertae Sedis XIV y Clostridial cluster IV.⁽⁸⁾ De otro lado, algunos gérmenes patógenos se asocian también a pouchitis, entre ellos los más frecuentes son la infección por Clostridium difficile y Citomegalovirus, los cuales pueden contribuir a los síntomas o ser responsable de un curso refractario al manejo convencional. De todo lo anterior se puede deducir que existe evidencia clínica y microbiológica, que la disbiosis en la microbiota juega un papel importante en la etiología del proceso inflamatorio en la pouchitis.

También se ha documentado alteraciones en la respuesta inmune innata y adaptativa en pacientes con pouchitis. Se ha descrito un incremento en la permeabilidad de la mucosa del reservorio, con activación de células de Paneth e incremento en la producción de péptidos antimicrobianos como la defensina 5. Por otro lado, se ha visto un incremento de células plasmáticas inmaduras en la pouchitis, con incremento en expresión de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral y moléculas de adhesión celular, entre otras⁽²⁾.

La pouchitis ocurre más frecuentemente en pacientes con CU llevados a proctocolectomía, comparado con sujetos llevados a este tipo de cirugía por poliposis adenomatosa familiar, sugiriendo la contribución de factores genéticos y ambientales a su patogénesis. El alelo 2 del gen del antagonista del receptor de la interleuquina-1, el alelo 2 del factor de necrosis tumoral y el gen NOD2/CARD15, se han asociado con pouchitis. Otros factores de riesgo asociado incluyen: Colitis Ulcerativa extensa, manifestaciones extraintestinales de CU, la presencia de trombocitosis previo a colectomía, compromiso inflamatorio en íleon terminal (*backwash ileitis*), colangitis esclerosante primaria, ser no fumador, uso regular de anti-inflamatorio no esteroideos e isquemia.^(9,10,11) También se ha relacionado con marcadores serológicos como la presencia de altos niveles de anticuerpos citoplasmáticos antineutrófilos

perinucleares (p-ANCA) (56% vs 20%, p: 0.005) antes de colectomía (pouchitis crónica), anti-CBir1 flagelina, IgG4 y anticuerpos microsomales^(12, 13, 32).

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

El diagnóstico de pouchitis no siempre es sencillo, porque los síntomas y signos no son específicos. Los pacientes con reservorios sanos presentan 4 a 7 deposiciones blandas al día, con continencia⁽²⁾. Las manifestaciones clínicas de los pacientes con pouchitis son variables, van desde un incremento en el número de deposiciones, acompañado de urgencia, tenesmo, cólicos abdominales, hasta incontinencia fecal, y no se correlacionan con la inflamación endoscópica o histológica. Los síntomas como fiebre, sangrado y artralgia, son raros⁽²⁸⁾.

Para hacer un diagnóstico de pouchitis es necesaria una combinación de hallazgos clínicos, endoscópicos e histopatológicos, siendo la endoscopia (pouchoscopia) el instrumento más confiable para medir el grado de inflamación⁽¹⁴⁾. Es importante identificar por endoscopia y radiología, los puntos de referencia del reservorio. Los más importantes son: asas o ramas aferente y eferente, el vértice de la J (pouch J), el cuerpo, la entrada y salida del reservorio, la anastomosis, la zona remanente rectal (cuff rectal) y la zona transicional anal (FIG. 1).

En la pouchoscopia, la cual puede ser o no con el paciente sedado, se deben evaluar la distensibilidad del reservorio, la presencia y extensión de marcadores de inflamación como edema, granularidad, friabilidad, sangrado y úlceras superficiales. Adicionalmente, se debe descartar la presencia de ileitis retrógrada (*backwash*), cuffitis o pólipos inflamatorios. La falta de distensibilidad del reservorio, asociado a pólipos inflamatorios, indica inflamación crónica. Cuando la distribución del compromiso inflamatorio es asimétrico y bien delimitado debe sospecharse pouchitis isquémica, casi siempre localizado en la mitad distal del reservorio. En pacientes con Enfermedad de Crohn del reservorio, se puede observar inflamación segmentaria, estenosis en la entrada del reservorio,

fistulas complejas perianales o pouch-va-ginales⁽²⁾.

En cuanto a estudios de laboratorio, la Velocidad de Sedimentación Globular (VSG) y la Proteína C Reactiva (PCR), se han relacionado con pouchitis y con el marcador PDAI, por lo tanto son útiles para monitorizar el grado de actividad inflamatoria⁽³⁰⁾. Adicionalmente, se ha documentado que niveles de calprotectina >300 mcg/g, presentan sensibilidad de 57% y especificidad de 92%, con valores predictivos positivos y negativos de 67% y 89%, respectivamente, para diagnosticar pouchitis⁽³¹⁾.

Los hallazgos histopatológicos incluyen infiltrado inflamatorio agudo y crónico, ulceración, atrofia de vellosidades con abscesos crípticos e hiperplasia. La presencia de metaplasia glandular pilórica es un signo de inflamación crónica⁽²⁷⁾.

Dentro de los estudios radiológicos tenemos el pouchograma con contraste hidrosoluble, el cual permite observar la forma y anatomía del reservorio, y descartar la presencia de estenosis, fístulas o angulación. La entero Resonancia Nuclear Magnética (RNM) permite evaluar inflamación del reservorio e ileon, y descartar estenosis y abscesos. La RNM pélvica permite descartar fístulas, formación de recesos, abscesos y osteomielitis sacra⁽¹⁵⁾.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La pouchitis es un espectro de enfermedades, y el tratamiento puede variar dependiendo de las manifestaciones clínicas y el compromiso endoscópico de los pacientes, por lo tanto es necesario un monitoreo estricto del reservorio. Según la etiología puede ser primaria o secundaria (asociada a infecciones, AINE's, isquémica, colagenosa, autoinmune, post-derivación o asocia-

fecal, con hallazgos endoscópicos e histológicos normales, se ha encontrado hipersensibilidad visceral en estos pacientes. La cuffitis se comporta similar a la proctitis ulcerativa y se considera una variante, se caracteriza por urgencia y sangrado con las deposiciones. El ileon neo-terminal arriba del reservorio ileo-anal debe ser normal, en caso de úlceras o inflamación, debe descartarse una Enfermedad de Crohn. Adicionalmente, dentro del diagnóstico diferencial, deben incluirse las complicaciones anatómicas y quirúrgicas del reservorio como obstrucción del asa eferente y aferente, estenosis y filtración de anastomosis, la presencia de fístulas y formación de abscesos^(29,30).

TRATAMIENTO

Los episodios iniciales de pouchitis en la mayoría de casos responden a antibióticos de amplio espectro. De acuerdo a la respuesta a antibióticos, la pouchitis puede ser: respondedora, dependiente o refractaria a antibióticos⁽²⁸⁾. El 40% de estos pacientes no tienen recurrencia, pero 5-19% de ellos desarrollan pouchitis refractaria o presentan recaídas frecuentes, lo que puede resultar en ileostomía permanente o en la retirada del reservorio. Los episodios de pouchitis que ocurren inmediatamente después del cierre de ileostomía, son secundarios a complicaciones asociadas al procedimiento quirúrgico como isquemia o filtración de la anastomosis⁽²⁾. La tasa de ocurrencia de pouchitis es más alta en los primeros 6 meses después del cierre de la ileostomía, y disminuyen gradualmente después de los 12 meses⁽¹⁾.

Los pacientes con pouchitis se benefician de dieta baja en carbohidratos y baja en fibra. Los antidiarreicos como loperamida son útiles en pacientes con múltiples deposiciones acuosas. Los probióticos han demostrado ser útiles en la profilaxis primaria de pouchitis, un estudio con VSL#3 (*Lactobacillus species*, *Bifidobacterium species*, *Streptococcus salivarius species* y *Thermophilus species*), demostró ser efectivo en prevenir pouchitis en 12 meses

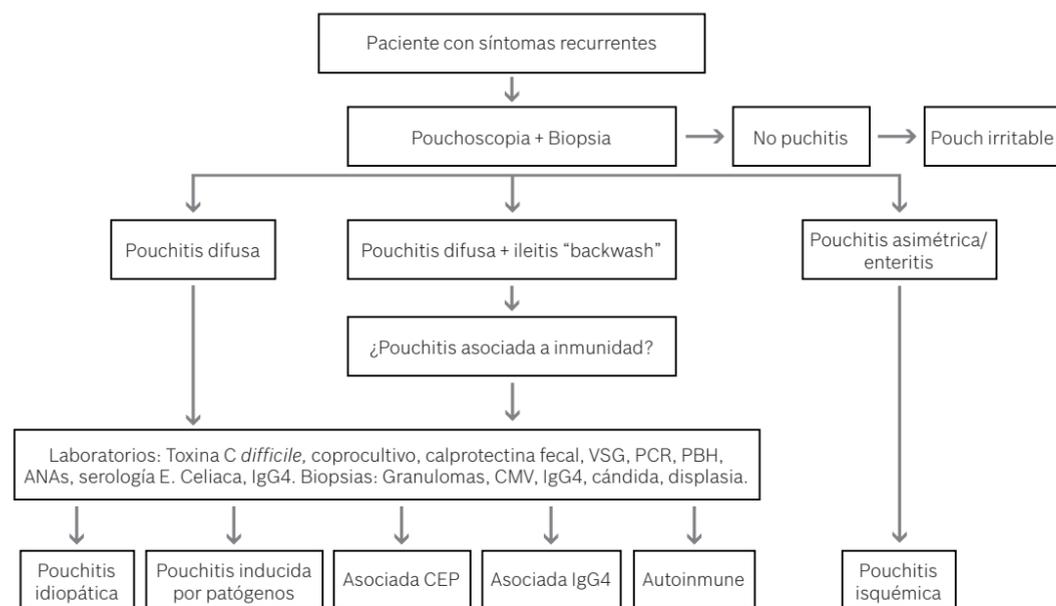
posterior al cierre de la ileostomía (10 vs 40%), comparado con placebo⁽¹⁷⁾.

En los casos de pouchitis aguda, se han utilizado antibióticos como metronidazol, ciprofloxacina, tinidazol y rifaximina. El tratamiento de primera línea es metronidazol (15-20 mg/kg) o ciprofloxacina (1 g/día) por 14 días, siendo más efectivo este último según una revisión reciente de Cochrane⁽¹⁸⁾. Existen reportes anecdóticos de la eficacia de mesalazina tópica en pouchitis. En pacientes con pouchitis y *backwash* ileitis, la budesonida ha demostrado ser útil⁽²⁸⁾.

La recurrencia de pouchitis es frecuente (60%), para prevenirla se han utilizado probióticos como terapia de mantenimiento, un estudio con VSL#3 en dosis de 6 g/día, por 9 meses, encontró una tasa de recaída de 15% vs 100%, comparada con placebo⁽¹⁹⁾. Otros estudios más recientes con probióticos no han demostrado tan buenos resultados.

En pacientes con pouchitis crónica que no responden a antibióticos, debe descartarse causas secundarias, más frecuentemente infecciosas como *C. difficile* y Citomegalovirus. Una vez realizado lo anterior, se pueden intentar combinaciones de antibióticos con eficacia demostrada en series de casos publicadas. Un estudio con ciprofloxacina (1g/día) y rifaximina (2 g/día), obtuvo una respuesta en 16 de 18 (88%) de los pacientes⁽²⁰⁾. En otra serie, se combinó ciprofloxacina (1 g/día) con metronidazol (1 g/día), logrando respuesta en 36 de 44 pacientes (82%)⁽²¹⁾. Adicionalmente, un estudio con budesonida de liberación ileal a dosis de 9 mg/día por 8 semana, demostró remisión de pouchitis en 15 de 20 pacientes (75%)⁽²²⁾. Publicaciones recientes de serie de casos con infliximab y adalimumab, han demostrado eficacia de estos medicamentos en el tratamiento de pacientes con pouchitis refractaria a tratamiento antibiótico, y en el tratamiento de enfermedad de Crohn del reservorio^(23, 24). En caso de estenosis del reservorio, el tratamiento con dilatación endoscópica es efectivo y seguro⁽²⁵⁾.

FIG 2: Evaluación diagnóstica de pouchitis. Adaptada de Shen B. Pouchitis: What every Gastroenterologist needs to know. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2013; 11: 1538 - 1549. Colangitis esclerosante primaria. CMV: Citomegalovirus. PBH: Perfil bioquímico hepático. ANAs: Anticuerpos anti-nucleares.

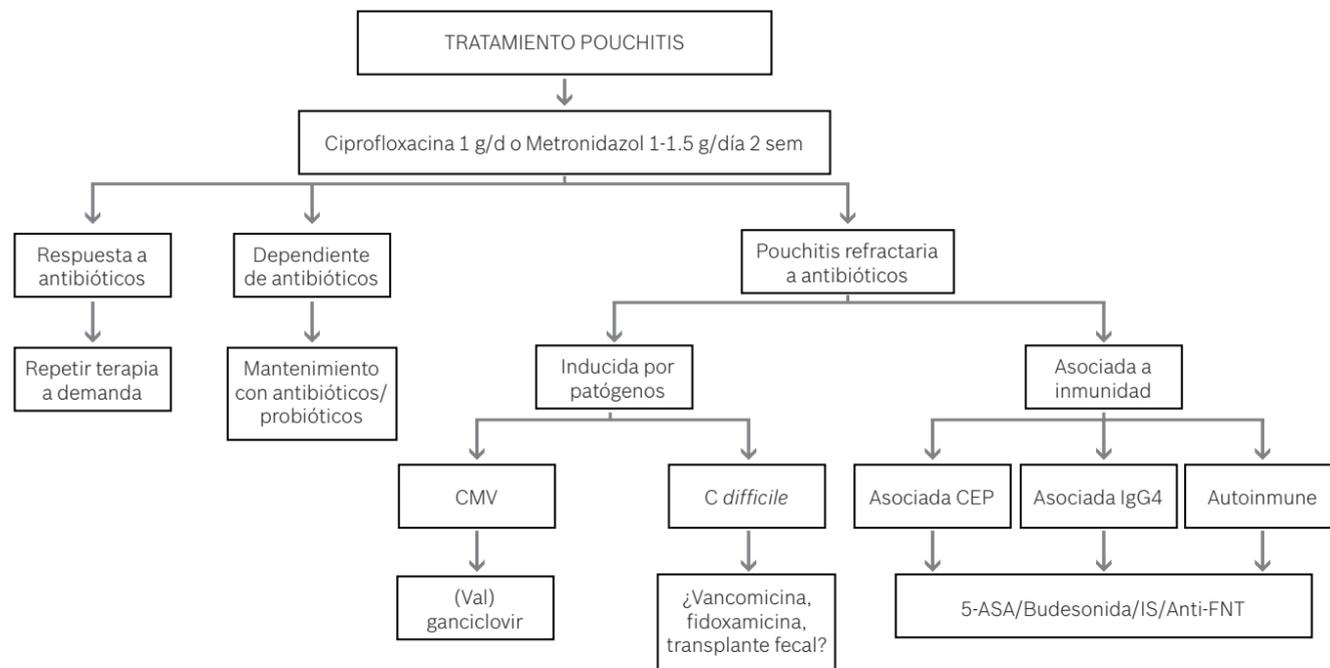


da a enfermedad celíaca).⁽¹⁶⁾ Un algoritmo de la evaluación diagnóstica de pacientes con sospecha de pouchitis se presenta en la FIG. 2.

Entre los diagnósticos diferenciales de pouchitis tenemos el síndrome de reser-

vorio irritable, la cuffitis (inflamación en la zona remanente rectal), enfermedad de Crohn del reservorio e incontinencia fecal por daño del esfínter anal. El síndrome de reservorio irritable es un diagnóstico de exclusión, y se define como síntomas de diarrea, cólicos abdominales y urgencia

FIG 3: Tratamiento de Pouchitis. Adaptada de Shen B. Pouchitis: What Every Gastroenterologist Needs to Know. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2013;11:1538-1549. CEP: Colangitis esclerosante primaria. CMV: Citomegalovirus. IS: Inmunosupresores. TNF: Factor de necrosis tumoral.



CONCLUSIÓN

En conclusión, el diagnóstico y el tratamiento de pouchitis, como también la identificación de su factor desencadenante, es un reto para el gastroenterólogo. Para una adecuada evaluación es necesario una combinación de manifestaciones clínicas, examen físico, pouchoscopia, histología y exámenes de laboratorio, con el fin de clasificar el fenotipo y estratificar su manejo (FIG. 3).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mahadevan U, Sandborn WJ. Diagnosis and Management of Pouchitis. Gastroenterology 2003; 124: 1636-1650.
2. Shen B. Pouchitis: What Every Gastroenterologist Needs to Know. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2013; 11: 1538-1549.
3. Pemberton JH, Kelly KA, Beart RW Jr, Dozois RR, Wolff BG, Ilstrup DM. Ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: Long-term results. Ann Surg 1987; 206: 504-513.
4. Moskowitz RL, Shepherd NA, Nicholls RJ. An assessment of inflammation in the reservoir after restorative proctocolectomy with ileoanal ileal reservoir. Int J Colorectal Dis 1986; 1: 167-174.
5. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, Pemberton JH, Phillips SF. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. Mayo Clinic Proc 1994; 69: 409-415.
6. Heuschen UA, Autschbach F, Allemeyer EH, Zollinger AM, Heuschen G, Uehlein T, Herfarth C, Stern J. Long-term follow-up after ileoanal pouch procedure: algorithm for diagnosis, classification, and management of pouchitis. Dis Colon Rectum 2001; 44: 487-499.
7. Landy J, Al-Hassi HO, McLaughlin SD, et al. Etiology of Pouchitis. Inflamm Bowel Dis 2012; 18: 1146-1155
8. Tannock GW, Lawley B, Munro K, et al. Comprehensive analysis of the bacterial content of stool from patients with chronic pouchitis, normal pouches, or familial adenomatous polyposis pouches. Inflamm Bowel Dis 2012; 18: 925-934.
9. White E, Melmed GY, Vasiliauskas EA, et al. A prospective analysis of clinical variables, serologic factors, and outcome of ileal pouch-anal anastomosis in patients with backwash ileitis. Dis Colon Rectum 2010; 53: 987-994.
10. Lepistö A, Kärkkäinen P, Järvinen HJ. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis patients undergoing proctocolectomy and ileal pouch-anal anastomosis. Inflamm Bowel Dis 2008; 14: 775-779.
11. Shen B, Fazio VW, Remzi FH, et al. Risk factors for diseases of ileal pouch-anal anastomosis after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4: 81-89.
12. Fleshner PR, Vasiliauskas EA, Kam LY, et al. High level perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody (pANCA) in ulcerative colitis patients before colectomy predicts the development of chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. Gut 2001; 49: 671-677.
13. Fleshner P, Ippoliti A, Dubinsky M, et al. Both preoperative perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody and anti-CBir1 expression in ulcerative colitis patients influence pouchitis development after ileal pouch-anal anastomosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 561-568.
14. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. Gastroenterology 2001; 121: 261-267.
15. Tang L, Cai H, Moore L, et al. Evaluation of endoscopic and imaging modalities in the diagnosis of structural disorders of the ileal pouch. Inflamm Bowel Dis 2010; 16: 1526-1531.
16. Navaneethan U, Shen B. Secondary Pouchitis: Those With Identifiable Etiopathogenetic or Triggering Factors. Am J Gastroenterol 2010; 105: 51-64.
17. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2003; 124: 1202-1209.
18. Holubar SD, Cima RR, Sandborn WJ, et al. Treatment and prevention of pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev 2010; 6: CD001176.

19. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305-309.
20. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Antibiotic combination therapy in patients with chronic, treatment-resistant pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 713-718.
21. Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Four-week open-label trial of metronidazole and ciprofloxacin for the treatment of recurrent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 909-917.
22. Gionchetti P, Rizzello F, Poggioli G, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 1231-1236.
23. Barreiro-de Acosta M, García-Bosch O, Souto R, et al. Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: a multicenter study. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 812-817.
24. Li Y, Lopez R, Queener E, et al. Adalimumab therapy in Crohn's disease of the ileal pouch. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 2232-2239.
25. Shen B, Lian L, Kiran RP, et al. Efficacy and safety of endoscopic treatment of ileal pouch strictures. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17: 2527-2535.
26. Zoetendal EG, Rajilic-Stojanovic M, De Vos WM. High-throughput diversity and functionality analysis of the gastrointestinal tract microbiota. *Gut* 2008; 57: 1605-1615.
27. Kariv R, Plesec TP, Gaffney K, et al. Pyloric gland metaplasia and pouchitis in patients with ileal pouch-anal anastomoses. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 862-873.
28. Pardi DS, D'Haens G, Shen B, Campbell S, Gionchetti P. Clinical Guidelines for the Management of Pouchitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1424-1431.
29. Shen B, Remzi FH, Lavery IC, et al. A proposed classification of ileal pouch disorders and associated complications after restorative proctocolectomy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 145-148.
30. Li Y, Shen B. Evaluating Pouch Problems. *Gastroenterol Clin N Am* 2012; 4: 355-378.
31. Pakarinen MP, Koivusalo A, Natunen J, et al. Fecal calprotectin mirrors inflammation of the distal ileum and bowel function after restorative proctocolectomy for pediatric onset ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 482-6.
32. Singh S, Sharma E, Loftus Jr EV, Pardi DS. Meta-analysis: serological markers and the risk of acute and chronic pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 37: 867-875.

IBD and Pregnancy

A. Hillary Steinhart MD MSc FRCP(C)

Mount Sinai Hospital IBD Centre

Professor of Medicine, University of Toronto

Toronto, Canada

INTRODUCTION

The issue of fertility, pregnancy and the outcome of pregnancy is a common one for Inflammatory Bowel Disease (IBD) specialists to face in clinical practice because of the fact that Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) are diseases that have their first onset most commonly between the ages of 15 and 35 and because approximately half of affected individuals are females. Patients and their health care providers often have concerns that IBD may affect fertility and the ability to carry a healthy fetus to term, concerns about the effect of medications on the fetus and neonate and concerns about the impact pregnancy and childbirth may have on IBD activity and complications. This chapter reviews these issues and the current understanding and clinical practice.

IBD AND FERTILITY

Most of the evidence accumulated through case series and case control studies lead to the conclusion that IBD, when in a quiescent state or in clinical remission, does not reduce fecundity, or the ability to become pregnant despite attempts to do so. Some earlier research had suggested that fertility is reduced in IBD but it appears that, in a group of women with IBD, 14% of the Crohn's disease patients and 21% of the women with ulcerative colitis did not become pregnant because they had been advised against it by the treating physician and these patients were considered to have "voluntary" infertility⁽¹⁾. Only 5% of the cohorts had been involuntarily infertile, a rate that is less than the 8% general population infertility rate. However, it does appear that active

disease, particularly active Crohn's disease, can reduce fecundity.

IMPACT OF IBD ON PREGNANCY OUTCOMES

Once a woman becomes pregnant, having a diagnosis of IBD potentially increases the risk of poor outcomes of pregnancy^(2,3). Overall, women with IBD have an increased risk of undergoing Cesarean section and their babies have an increased risk of premature delivery and low birth weight^(4,5). The risk of poor outcomes for the mother and fetus, including miscarriage, intrauterine growth retardation, small for gestational age and low birthweight, Cesarean section and premature delivery, are associated with the occurrence of clinically significant flares of inflammatory disease activity during pregnancy⁽⁶⁾. However, one case control study suggested that there was no relationship between disease activity in pregnancy and abnormal birth outcomes⁽⁷⁾. Although the number of cases reported in the literature are relatively small, it appears that women who first develop IBD during pregnancy may be at higher risk of adverse outcomes, possibly due to the fact that they are more likely to have persistent disease activity throughout pregnancy and possibly even a more fulminant course⁽⁸⁾.

Numerous studies have supported the conclusion that IBD does not, in and of itself, influence the risk of congenital malformations^(2,6,9,10). However, as discussed below, several of the medications used to treat IBD may increase the risk of certain congenital anomalies.

IMPACT OF PREGNANCY ON COURSE OF IBD

Older retrospective studies have suggested that pregnant women with IBD have a course similar to that of non-pregnant women^(11, 12, 13). However, a more recent prospective multicenter study found that, although pregnancy does not affect the course of CD, women with UC are more likely to experience a disease flare than non-pregnant women, particularly in the first and second trimesters⁽¹⁴⁾. Despite the findings of this latter study, it is still generally felt that women who are in remission when they conceive are more likely to remain in remission throughout the pregnancy than they are to experience a significant flare in inflammatory disease activity⁽¹⁵⁾. However, for most of these women this does not mean that they could or should stop the maintenance medical therapy that has maintained remission leading up to conception. Women who have active disease at the time of conception are likely to experience ongoing or worsening disease activity through pregnancy, particularly in women with UC who are in the first and second trimesters. Following delivery there may be an increased risk of a disease flare in women with UC but not in women with CD⁽¹⁴⁾.

MEDICAL THERAPY IN PREGNANCY

Medication use in pregnancy is a major concern for women with IBD and their partners. For obvious reasons, drug development programs exclude pregnant women from clinical trials of medical therapies. Experience with use of medications only develops gradually over time and the quality of the evidence surrounding medication use in pregnancy is limited by virtue of the fact that studies are typically uncontrolled or, where, controls are used there are typically confounders that cannot be completely accounted for by study design. The Food and Drug Administration in the United States has a drug labeling system that is used to categorize drug safety and risk in pregnancy based upon both animal and human studies. The labeling system, which currently provides a risk category to medications as described below, will be undergoing a major change in 2015 and

the categories will be removed from all new drug labels and their use will gradually be phased out from labeling of existing drugs. The labeling of drugs in the new Pregnancy and Lactation Labeling Rule will be based primarily on a descriptive summary of the risks of prescription medications and biologic medications and, where available, information will be provided from scientifically valid pregnancy registries. It is hoped that the new labeling rule will promote wide participation in the pregnancy registries.

Very few medications of any type, and no IBD medications, have controlled studies that have demonstrated that there is no risk in humans (Category A). However, several IBD medications are classified as Category B, meaning that there is no evidence of risk in humans. For several other IBD medications there are animal reproductive studies that demonstrate potential adverse effects and there are not adequate human studies to evaluate the potential risk (Category C). For others, such as azathioprine and 6-mercaptopurine there is evidence of risk from human studies (Category D). Methotrexate is known to be teratogenic and can result in spontaneous abortions and, as a result, is absolutely contraindicated in pregnancy (Category X). Thalidomide, which is occasionally used for treatment of IBD because of its activity against the effect of tumor necrosis factor- α , also leads to congenital malformations and is Category X.

All 5-aminosalicylic acid (5-ASA) containing preparations are classified as Category B with the exception of olsalazine which is Category C. Clinical experience supports the studies that have suggested that sulfasalazine and the 5-ASA drugs are safe to use in pregnancy. A survey of 531 pregnancies in IBD patients to examine pregnancy outcome in both untreated patients and patients treated with sulfasalazine, prednisone or both. The rates of fetal complication were lower in both treated and untreated IBD patients as compared with what would have been expected in the general population.⁽¹⁶⁾ A prospective study of 165 pregnant UC patients receiving 5-ASA, of whom 146 had 1st trimester exposure demonstrated a rate of major

congenital malformations of 0.8% compared with a rate of 3.8% in matched controls.⁽¹⁷⁾ However, a decrease in maternal weight gain and birth weight and an increase preterm delivery were noted on 5-ASA. A Danish study that compared outcomes in 146 IBD pregnancies to the Danish general population pregnancy registry found no increased incidence of congenital anomalies when pregnancies where 5-ASA was taken within 30 days of conception or in the first trimester and no increased incidence of still birth, preterm birth or low birth weight when 5-ASA was taken throughout pregnancy.⁽¹⁸⁾

There is extensive experience with the use of conventional glucocorticosteroids, which are classified as Category C. It appears that there is an increased risk of cleft palate based on mouse studies^(19, 20). Earlier human studies suggested that glucocorticosteroid use was associated with increased odds ratios of having cleft lip or cleft palate⁽²¹⁻²³⁾. However, more recent studies have not confirmed this association^(24, 25). Other than a possible association with cleft lip or cleft palate no other congenital anomalies have been shown to be increased in the children of women taking glucocorticosteroids. There is less experience with the use of budesonide in pregnancy but most of the experience comes from the use of inhaled budesonide and not the oral controlled release forms. The existing evidence does not indicate increased risk to the mother or fetus from the use of inhaled steroids during pregnancy⁽²⁶⁾. Experience with orally administered controlled release forms of budesonide is limited to case series and does not point to an increased risk to the fetus⁽²⁷⁾. However, the numbers of patients treated are too small to rule out a possible clinically important effect of orally administered budesonide on pregnancy.

Metronidazole has been commonly used to treat patients with Crohn's disease, particularly those with septic complications or those with fistulizing disease. In general, metronidazole use during pregnancy has not been shown to be associated with adverse outcomes⁽²⁸⁾. However, one study found an association with low birth weight⁽²⁹⁾. No increased risk of congenital anomalies have

been found with metronidazole use and it is therefore classified as Category B.

Ciprofloxacin and the other fluoroquinolones are also used to treat septic and fistulizing complications of Crohn's but they are Category C medications based upon their effect on cartilage formation observed in animal models⁽³⁰⁾. However, human studies in non-IBD patient populations have not confirmed an association with congenital anomalies⁽³¹⁾.

The thiopurine antimetabolites, azathioprine and 6-mercaptopurine, are classified as Category D. Animal studies have demonstrated teratogenic effects such as cleft palate, hydrocephalus and ocular, skeletal and urogenital anomalies, hydrocephalus when the drug is given in supratherapeutic doses via the intravenous or intraperitoneal route⁽³²⁾. However, the fetal liver lacks the inosinate pyrophosphorylase that is required to convert azathioprine to active metabolites. This may reduce the chance of potential fetal toxicity but it is still possible that active thiopurine metabolites, such as 6-thioguanine, that are generated in the mother's circulation can cross the placenta into the fetal circulation. There are numerous case reports and case series describing the use of the thiopurine antimetabolites, azathioprine and 6-MP, in pregnant women⁽³³⁻³⁵⁾. This experience has derived from a wide range of underlying disorders, including transplant patients, IBD patients and others. A retrospective study of 16 pregnancies in 14 women receiving azathioprine throughout pregnancy found no congenital anomalies⁽³³⁾. Other uncontrolled series have also suggested that there is no increase in risk of congenital anomalies^(34, 35). However, a population based study from the Danish Birth Registry compared pregnancy outcomes of 11 women, 6 of whom had IBD, treated with a thiopurine antimetabolite during the 30 days before conception or during the first trimester to those of women from the general population who had no drug exposure. The investigators found increased odds ratios for fetal mortality, preterm birth and congenital anomalies⁽³⁶⁾. However, the number of treated women was very small and exclusion of one woman with a severe form

of autoimmune hepatitis and who was treated with other potentially toxic drugs resulted in odds ratios for adverse outcomes that were not statistically significant. A subsequent study from the Danish Birth Registry found that the apparent increase in adverse fetal outcomes was not present when the women who received a thiopurine antimetabolite were compared to a control group of women with similar disease but who did not receive a thiopurine antimetabolite⁽³⁷⁾. This suggests that the underlying disease itself may be primarily responsible for some of the adverse outcomes observed. Evaluation of 215 pregnancies in 204 women from the French CESAME cohort found no increased risk of congenital anomalies with azathiopurine or 6-mercaptopurine use⁽³⁸⁾. Another recent study in IBD patients, using disease controls, found that there is no increase neonatal adverse events, congenital anomalies, preterm birth or low birth weight at term with thiopurine use⁽³⁹⁾. Overall, the existing evidence regarding the use of thiopurine antimetabolites has not provided sufficient evidence to conclude that there is an increased risk of congenital anomalies or other negative effects on pregnancy outcomes in humans and, as a result, the use of these drugs is often continued in pregnant women who have required them prior to pregnancy.

Considerable experience has accumulated regarding the use of the anti-tumor necrosis factor- α monoclonal antibodies during pregnancy and both infliximab and adalimumab are Category B drugs. A case series, using the clinical trial data and post-marketing pharmacovigilance from the manufacturer identified 96 pregnancies in women with CD and rheumatoid arthritis with exposure to infliximab during the pregnancy and for which outcome data existed⁽⁴⁰⁾. The outcomes were compared to those of the general population and this suggested that there was no difference in pregnancy outcomes and congenital anomalies between the patients treated with infliximab and those who were not exposed to the drug during pregnancy. Another study from Israel examined a total of 83 anti-TNF α exposed pregnancies that included 35 exposed to infliximab and 23

exposed to adalimumab⁽⁴¹⁾. In that study there was no evidence of major congenital anomalies with the use of anti-TNF α antibody therapy during the first trimester of pregnancy when compared to disease matched controls and non-teratogenic exposed pregnancies.

It has been found that infliximab, which begins to cross the placenta into the fetal circulation during the 2nd trimester of pregnancy, may still be found in the serum of the infant up to 6 months after delivery⁽⁴²⁾. A case of fatal disseminated BCG infection following immunization at 3 months of age was reported in the infant of a woman receiving infliximab therapy throughout pregnancy⁽⁴³⁾. It is generally recommended that babies born of women receiving anti-TNF antibody therapy during pregnancy not receive live vaccines during the first 6 months of life.

It is anticipated that several new therapies will be approved for use in IBD, including both biologic and small molecule drugs, over the coming years. For these drugs it is likely that, unless there is clear indication of risk with use in pregnancy from animal studies, these drugs will eventually be used in pregnant women in selected cases and that the experience in humans will gradually develop over time. The new Pregnancy and Lactation Labeling Rule in the United States will hopefully provide the impetus for collection of pregnancy registry data on all new and existing drugs so that representative data on risk in pregnancy are collected in a prospective manner and that these data can be used to guide future treatment decisions in pregnant women and in women planning to become pregnant.

REFERENCES

1. Baird DD, Narendranathan M, Sandler RS. Increased risk of preterm birth for women with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 1990; 99: 987-994.
2. Mahadevan U, Sandborn WJ, Li DK, Hakimian S, Kane S, Corley DA. Pregnancy outcomes in women with inflammatory bowel disease: a large community-based study from Northern California. *Gastroenterology*. 2007; 133: 1106-1112.
3. Oron G, Yogev Y, Shcolnick S et al. Inflammatory bowel disease: risk factors for adverse pregnancy outcome and the impact of maternal weight gain. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012; 25: 2256-2260.
4. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L et al. Crohn's disease is a risk factor for preterm birth. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8: 509-515.
5. Bush MC, Patel S, Lapinski RH, Stone JL. Perinatal outcomes in inflammatory bowel disease. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2004; 15: 237-241.
6. Stephansson O, Larsson H, Pedersen L et al. Congenital abnormalities and other birth outcomes in children born to women with ulcerative colitis in Denmark and Sweden. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17: 795-801.
7. Molnar T, Farkas K, Nagy F et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease according to the activity of the disease and the medical treatment: a case-control study. *Scand J Gastroenterol*. 2010; 45: 1302-1306.
8. Vender RJ, Spiro HM. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Journal of Clinical Gastroenterology J Clin Gastroenterol*. 1982 ;4: 231-249.
9. Naganuma M, Kunisaki R, Yoshimura N et al. Conception and pregnancy outcome in women with inflammatory bowel disease: A multicentre study from Japan. *J Crohns Colitis*. 2011; 5: 317-323.
10. Ban L, Tata LJ, Fiaschi L, Card T. Limited risks of major congenital anomalies in children of mothers with IBD and effects of medications. *Gastroenterology*. 2014; 146: 76-84.
11. Mogadam M, Korelitz BI, Ahmed SW, Dobbins WOr, Baiocco PJ. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum. *Am J Gastroenterol*. 1981; 75 :265-269.
12. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 1983; 18: 735-742.
13. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jacobsen O, Jarnum S. Pregnancy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol*. 1984; 19: 724-732.
14. Pedersen N, Bortoli A, Duricova D et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum: a prospective European ECCO-EpiCom Study of 209 pregnant women. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38: 501-512.
15. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB et al. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2014
16. Mogadam M, Dobbins WO, Korelitz BI, Ahmed SW. Pregnancy in inflammatory bowel disease: effect of sulfasalazine and corticosteroids on fetal outcome. *Gastroenterology*. 1981; 80: 72-76.
17. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasuntharam G et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: a prospective controlled cohort study. *Gastroenterology*. 1998; 114: 23-28.
18. Norgard B, Fonager K, Pedersen L, Jacobsen BA, Sorensen HT. Birth outcome in women exposed to 5-aminosalicylic acid during pregnancy: a Danish cohort study. *Gut*. 2003;52:243-247.
19. Kusanagi T. Dose-response relations of palatal slit, cleft palate, and fetal mortality in mice treated with a glucocorticoid. *Teratology*. 1983;28:165-168.
20. Pratt RM, Perry EL, Chapman LM, Goulding EH. Glucocorticoid teratogenesis in mouse whole embryo culture. *Teratology*. 1984; 30: 71-81.

21. Carmichael SL, Shaw GM. Maternal corticosteroid use and risk of selected congenital anomalies. *Am J Med Genet.* 1999; 86: 242-244.
22. Rodriguez-Pinilla E, Martinez-Frias ML. Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: a case-control study. *Teratology.* 1998; 58: 2-5.
23. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, Werler MM, Rasmussen SA, Lammer EJ. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197: 585. e1-7; discussion 683-4, e1-7.
24. Bay Bjorn AM, Ehrenstein V, Hundborg HH, Nohr EA, Sorensen HT, Norgaard M. Use of corticosteroids in early pregnancy is not associated with risk of oral clefts and other congenital malformations in offspring. *Am J Ther.* 2014;21:73-80.
25. Hviid A, Molgaard-Nielsen D. Corticosteroid use during pregnancy and risk of orofacial clefts. *CMAJ.* 2011;183:796-804.
26. Kallen B, Rydhstroem H, Aberg A. Congenital malformations after the use of inhaled budesonide in early pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1999;93:392-395.
27. Beaulieu DB, Ananthakrishnan AN, Issa M et al. Budesonide induction and maintenance therapy for Crohn's disease during pregnancy. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15:25-28.
28. Koss CA, Baras DC, Lane SD et al. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:4800-4805.
29. Diav-Citrin O, Shechtman S, Gotteiner T, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. *Teratology.* 2001;63:186-192.
30. Forster C, Rucker M, Shakibaei M, Baumann-Wilschke I, Vormann J, Stahlmann R. Effects of fluoroquinolones and magnesium deficiency in murine limb bud cultures. *Arch Toxicol.* 1998;72:411-419.
31. Schluter G. Ciprofloxacin: toxicologic evaluation of additional safety data. *American Journal of Medicine Am J Med.* 1989;87:37S-39S.
32. Polifka JE, Friedman JM. Teratogen update: azathioprine and 6-mercaptopurine. *Teratology.* 2002;65:240-261.
33. Alstead EM, Ritchie JK, Lennard-Jones JE, Farthing MJ, Clark ML. Safety of azathioprine in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 1990;99:443-446.
34. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, Present DH. The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology.* 2003;124:9-17.
35. Khan ZH, Mayberry JF, Spiers N, Wicks AC. Retrospective case series analysis of patients with inflammatory bowel disease on azathioprine. A district general hospital experience. *Digestion.* 2000;62:249-254.
36. Norgard B, Pedersen L, Fonager K, Rasmussen SN, Sorensen HT. Azathioprine, mercaptopurine and birth outcome: a population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:827-834.
37. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, Norgard B, Sorensen HT. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: A Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:73-81.
38. Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the CESAME Study. *Gut.* 2011;60:198-203.
39. Shim L, Eslick GD, Simring AA, Murray H, Weltman MD. The effects of azathioprine on birth outcomes in women with inflammatory bowel disease (IBD). *J Crohns Colitis.* 2011;5:234-238.
40. Katz JA, Antoni C, Keenan GF, Smith DE, Jacobs SJ, Lichtenstein GR. Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *American Journal of Gastroenterology AmJGastroenterol.* 2004;99:2385-2392.
41. Diav-Citrin O, Otcheretianski-Volodarsky A, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome following gestational exposure to TNF-alpha-inhibitors: a prospective, comparative, observational study. *Reprod Toxicol.* 2014;43:78-84.
42. Vasiliauskas EA, Church JA, Silverman N, Barry M, Targan SR, Dubinsky MC. Case report: evidence for transplacental transfer of maternally administered infliximab to the newborn. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4:1255-1258.
43. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2010;4:603-605.

Vacunación en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Isabel Ferrer Bradley, María Mora Escrig, Nuria Maroto Arce, Joaquín Hinojosa del Val

Hospital de Manises. Av. de la Generalitat Valenciana, 46940 Manises, Valencia, España. Teléfono: 961 84 50 00
Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Servicio de Medicina Digestiva.
Mail: ifebrad@hotmail.com/ jhinojosad@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) per se no conlleva una alteración de la inmunidad y por tanto no existe un aumento de las infecciones en estos pacientes. Sin embargo desde finales de los años noventa asistimos a un cambio revolucionario en el manejo de estos pacientes debido a la introducción de los fármacos biológicos que han modificado la historia natural de la enfermedad, mejorando su calidad de vida y disminuyendo el riesgo de complicaciones e intervenciones quirúrgicas, pero que conllevan un riesgo de infecciones oportunistas secundarias a la inmunosupresión (IS) ¹⁻³

A lo largo de la evolución de la enfermedad el 80% de los pacientes van a precisar esteroides, el 40% inmunomoduladores y hasta un 20% necesitará un fármaco biológico para el control de su enfermedad² fármacos, todos ellos, que modulan la respuesta inmunológica. Por lo tanto, debemos establecer estrategias para prevenir la aparición de dichas complicaciones. En este sentido, la vacunación es efectiva en la prevención de enfermedades infecciosas en pacientes con enfermedades inflamatorias inmunomediadas.

DEFINICIÓN DE INMUNOSUPRESIÓN EN PACIENTES CON EII

Las infecciones oportunistas se producen por microorganismos que en personas que no están inmunocomprometidas no tienen gran capacidad patogénica pero que puede tener efectos graves bajo los efectos de la inmunosupresión.

Las situaciones que más influyen en el estado de la IS en la EII son el tratamiento con fármacos inmunosupresores y la malnutrición⁴⁻⁷. El **efecto de los fármacos** va asociado a su naturaleza (tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina), metotrexate, calcineurínicos (ciclosporina, tacrolimus), biológicos (AntiTNF : infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab; otros mecanismos: vedolizumab, ustekinumab) y a las dosis empleadas (> de 20 mg de prednisona durante > de 2 semanas), manteniendo el riesgo hasta tres meses siguientes a su suspensión. El grado de inmunosupresión que produce cada fármaco de manera individual no ha sido establecido pero la combinación de varios fármacos aumenta el riesgo de infecciones. Se debe tener en cuenta además la presencia de otras enfermedades e historia previa de infecciones siendo la edad un factor independiente.⁸

La **malnutrición** en el caso de la EII suele aparecer asociada a formas clínicas más graves. Se considera que un paciente está en riesgo nutricional cuando el consumo y/o la absorción de nutrientes son deficientes. Esto se puede asociar además de la actividad de la enfermedad a otros factores como la anorexia, la dispepsia asociada a la azatioprina o el metronidazol, el sobrecrecimiento bacteriano en pacientes con estenosis intestinal y la malabsorción de calcio por las corticoides, la afectación o resección ileal, la sintomatología suboclusiva o el intestino corto. Valores de alúmina < 3.5 o de transferrina < 200 mg/dl deben ser tenidos en cuenta.⁶

TIPOS DE VACUNAS

La vacunación (inmunización pasiva) tiene como objetivo inducir, en un sujeto sano, una respuesta inmune protectora específica. Las vacunas actualmente comercializadas se clasifican en víricas y bacterianas y, a su vez, cada una de ellas se dividen en vivas-atenuadas y muertas-inactivadas.

Las vacunas atenuadas se consiguen mediante la selección de mutantes avirulentos o de virulencia atenuada que originan una infección inaparente o mínimamente sintomática e inducen una inmunidad semejante a la adquirida tras la infección natural. La respuesta inmunitaria suele ser intensa y de larga duración por lo que habitualmente se administra una sola dosis.

Las vacunas inactivadas pueden contener microorganismos enteros (o fragmentos de los mismos) inactivados por métodos físicos o químicos, o antígenos segregados (toxoides) como el HBsAg o los polisacáridos capsulares del neumococo, el meningococo o el Haemophilus influenzae. En estos casos la respuesta inmune suele ser menos intensa y duradera por lo que con frecuencia se requieren dosis de recuerdo.⁶

VACUNACIÓN EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El mejor momento para vacunar a los pacientes con EII es al diagnóstico ⁹. Sin embargo, en la mayoría de casos surge la necesidad al momento de plantear el tratamiento inmunosupresor, bien con inmunomoduladores convencionales (azatioprina, metotrexate, etc) o con fármacos biológicos. Es importante: a) Revisar el calendario vacunal: Tétanos-difteria, Hepatitis A, Hepatitis B, Neumococo, Sarampión, rubeola y parotiditis, Varicela, Gripe, Polio, Virus del papiloma Humano. (Tabla 1), y b) actualizar el calendario vacunal solicitando serologías prevacunales frente a varicela, sarampión, rubeola, hepatitis A y B.

Los pacientes con EII tienen peor respuesta serológica a las vacunas, sobre todo los que ya se encuentran en tratamiento IS. Además están contraindicadas las vacu-

nas de virus vivos atenuados: Triple vírica (sarampión, rubeola y parotiditis), Varicela, Polio Oral, Fiebre tifoidea, Tuberculosis, Fiebre amarilla, Vacuna de virus influenza atenuada (Tabla 2). Estos pacientes no deben recibir una de estas vacunas 3 semanas antes de iniciarlo o al menos 3 meses desde el cese del tratamiento en líneas generales. Algunos estudios refieren que la vacuna de la varicela es segura en inmunocomprometidos y se puede acortar este tiempo a 6 semanas para la triple vírica y 4 semanas en el caso de VVZ⁹⁻¹⁰

La frecuencia de efectos adversos en pacientes con EII con o sin IS es similar a la población general. A pesar de todo ello las vacunas se prescriben a día de hoy todavía con baja frecuencia.

VACUNAS INACTIVAS

Virus de la hepatitis B (VHB)

La reactivación del VHB es una complicación de los pacientes con EII tratados con fármacos biológicos. Se debe realizar serologías para VHB (AgHBs, AntiHBs, AntiHBc) al diagnóstico. Es importante vacunar frente a VHB a estos pacientes (AntiHBc negativos). Datos recientes muestran que los pacientes con EII tienen una peor respuesta a esta vacuna que la población general, sobre todo en pacientes con tratamiento inmunosupresor. Se recomienda por tanto vacunar al diagnóstico o antes del inicio de la IS y comprobar la seroconversión de 1-3 meses tras el fin de la vacunación. En artículos recientes se muestra que la peor respuesta vacunal es independiente de la inmunosupresión. De todas formas el tratamiento con biológicos sí que parece disminuir el título de antiHBs. Clásicamente el título óptimo de antiHBs adecuado para conferir inmunización ha sido de > 10 UI/ml, pero artículos recientes refieren que título entre 10-100 UI/ml 1 año tras la vacunación no tienen una buena inmunización. Así pues el título óptimo actualmente es de > de 100 UI/ml. Se han comparado 2 pautas de vacunación: la pauta estándar (Engerix B dosis simple en el mes 0, 1 y 6), y una intensiva (Engerix B doble dosis en el mes 0, 1 y 6). Con la intensiva se obtienen mayores tasas de seroconversión.^{3, 11-18}

Papiloma (HPV)

El HPV es la infección sexual más frecuente en el mundo. Está relacionado con verrugas genitales, cáncer de cérvix y otros cánceres anogenitales. Se recomienda realizar cribado de cáncer de cérvix en mujeres con EII con especial atención al grupo tratado con IS. Se ha demostrado que las pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen un riesgo elevado de citologías cervicales anómalas. Basándose en el riesgo de la displasia asociada a HPV en mujeres con enfermedad inflamatoria intestinal y la disponibilidad de la vacuna inactivada HPV4, se recomienda la vacunación de todas las mujeres y hombres con enfermedad inflamatoria intestinal desde los 11-12 años hasta la edad de 26.²⁻³

Influenza

La infección por virus Influenza es una epidemia anual que ocasiona una alta morbimortalidad en pacientes inmunocomprometidos. Se desarrolla una nueva vacuna cada año en función de los cambios antigénicos previstos. En el año 2009 la Organización Mundial de la Salud declaró un nuevo virus Influenza A (H1N1). Desde el año 2010 la vacuna anual del virus Influenza también contiene el componente H1N1. Hay 2 tipos de vacunas: la de virus atenuados que se debe evitar en pacientes IS y la trivalente inactiva que es la que se recomienda anualmente en adultos y niños por encima de los 6 especialmente en personas inmunocomprometidas sobre todo en los que están bajo terapia combinada. La vacunación no parece tener un impacto en la actividad de la enfermedad y aunque varios estudios han mostrado una peor respuesta en estos pacientes, la respuesta inmune parece ser suficiente.^{3,19-20}

Neumococo

La infección por neumococo es la enfermedad bacteriana prevenible mediante vacunación que más mortalidad ocasiona. Los factores de riesgo para la infección neumocócica son: edad mayor de 64 años, enfermedad crónica e inmunosupresión. Las guías actuales recomiendan la vacunación en pacientes con enfermedades crónicas y en aquellos tratados con medicaciones que aumenten el riesgo de infecciones. Puesto que los niveles de anticuerpos

disminuyen a lo largo del tiempo, se recomienda la revacunación cada 5 años en pacientes inmunocomprometidos, pacientes con asplenia funcional y enfermedades crónicas. Los pacientes que siguen tratamiento combinado con inmunomoduladores y biológicos tienen peores tasas de respuesta a la vacuna antineumocócica, por lo que se recomienda vacunar al diagnóstico o por lo menos 2 semanas antes del inicio de la IS.^{2-3, 21-22}

Tetanos y difteria

La vacuna del tétanos se recomienda cada 10 años tanto en la población general como en la EII. Además la vacuna combinada difteria-tetanos y tos ferina debería administrarse al menos 1 vez durante este periodo.²⁻²³

VACUNAS VIRUS VIVOS ATENUADOS

Triple viral

Se debe administrar en pacientes no inmunizados aunque hoy en día en la mayoría de los países desarrollados la vacunación es universal en la infancia.²⁴

Varicela y herpes zoster

La mayoría de las personas están vacunadas o bien han tenido la varicela en la infancia adquiriendo inmunidad a la misma. Esto ha cambiado en el último año en España, ya que a pesar de que se recomienda por la Asociación Española de pediatría a los 12-15 meses y 2-3 años, no está disponible actualmente en las farmacias comunitarias españolas. En la edad adulta es una infección especialmente agresiva con una tasa de mortalidad en torno a 20 por cada 100000 habitantes. Se debe por tanto realizar serología al diagnóstico y realizar la vacunación. Si el paciente está en tratamiento IS se debe esperar de 3-6 meses para vacunar.³⁻²⁵⁻²⁸

Tabla 1: Esquema de vacunación

Calendario vacunal	
Tétanos-difteria	Neumococo
Hepatitis A	Sarampión, rubeola y paroditis
Hepatitis B	Varicela
Gripe	Virus del papiloma Humano
Polio	

Tabla 2. Vacunas de microorganismos vivos

Vacunas de microorganismos vivos	
Triple viral (sarampión, rubeola y paroditis)	
Varicela	Polio Oral
Fiebre tifoidea	Tuberculosis
Fiebre amarilla	Vacuna de virus influenza atenuada

Tabla 3. Pautas de vacunación en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

VACUNAS	PACIENTES SIN IS	DOSIS	PACIENTES IS	DOSIS
Gripe (influenza inactivado)	>50 años edad o grupos de riesgo profesionales	1 dosis anual	No vacunados en el año	1 dosis anual
Tétanos-difteria	No vacunados	1 dosis / 10años	No vacunados 1 dosis / 10a	1 dosis / 10a
Pneumococo polisacáridos	No vacunados	1 dosis inicial y a los 5a (dosis única en > 65 años)	No vacunados	1 dosis inicial y a los 5a (dosis única en > 65 años)
Sarampión- rubeola- paroditis (vivo atenuado)	No inmunizados	1 o 2 dosis con intervalo de 28 días	Contraindicada (administrar antes de inicio IS)	
Hepatitis A (Virus inactivado)	No inmunizados	2 dosis (0,6-12 m)	No inmunizados	2 dosis (0,6-12 m)
Hepatitis B (Virus inactivado)	No inmunizados (Determinar serología en pacientes vacunados previamente)	3 administraciones a doble dosis (0,1,6m) revacunar si títulos de anti-HBs<100nmunizados	seronegativos	3 administraciones a doble dosis (0,1,6m) revacunar si títulos de anti-HBs<100nmunizados
Varicela (vivo atenuado)	No inmunizados	2 dosis (0,1-2 m)	Contraindicada (antes de iniciar el tratamiento IMS)	
Virus papiloma humano proteínas recombinantes (tetavalente: 6,11,16 y 18)	Mujeres de 11-14 años	3 dosis (0, 2, 6 m)	Mujeres antes de iniciar relaciones sexuales	3 dosis (0, 2, 6 m)
Meningococo grupo C (oligosacáridos/polisacáridos)			No vacunados	1 dosis única
Haemophilus influenzae tipo B (polisacáridos)			No vacunados	1 dosis única

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Viget, N., Vernier-Massouille, G., Salmon-Ceron, D., Yazdanpanah, Y. & Colombel, J. F. Opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease: prevention and diagnosis. *Gut* 2008; 57: 549–558
2. Rahier, J. F. et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J. Crohns Colitis* 2009; 3: 47–91).
3. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, Cottone M, de Ridder L, Doherty G, Ehehalt R, Esteve M, Katsanos K, Lees CW, Macmahon E, Moreels T, Reinisch W, Tilg H, Tremblay L, Veereman-Wauters G, Viget N, Yazdanpanah Y, Eliakim R, Colombel JF; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Jun 1;8(6):443-68.
4. Toruner M, Loftus E, Harmsen S, Zinsmeister A, Orenstein W, Sandborn J, Colombel JF, Egan L. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008; 138: 929-936.
5. García-Vidal C, Rodríguez-Fernández S, Teijón S, Esteve M, Rodríguez-Carballeira M, Lacasa JM et al. Risk factors for opportunistic infections in infliximab-treated patients: the importance of screening in prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009; 28: 331-337.
6. Rodríguez C, Nantes O, Gómez M, Bastera M, Cabriada JL, Arín A. [Recommendations of vaccination in patients with inflammatory bowel disease (IBD)]. *An Sist Sanit Navar*. 2013 Jan-Apr;36(1):63-75. Review. Spanish.
7. Gisbert JP, Chaparro M. Vaccination strategies in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 May;10(5):277-85. 19. Review.
8. Sands, B. E. et al. Guidelines for immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis* 2004; 10:677–692
9. Levin, M. J. Varicella vaccination of immunocompromised children. *J. Infect. Dis.* 197 (Suppl. 2), S200–S206 (2008).
10. Lu, Y. & Bousvaros, A. Varicella vaccination in children with inflammatory bowel disease receiving immunosuppressive therapy. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2010; 50: 562–565
11. Sánchez-Tembleque MD, Corella C, Pérez-Calle JL. Vaccines and recommendations for their use in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 7;19(9):1354-8. doi: 10.3748/wjg.v19.i9.1354. Review.
12. Magro F, Abreu C. Immunisations in Crohn's disease: who? why? what? when? *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2014 Jun;28(3):485-96.
13. Gisbert, J. P., Chaparro, M. & Esteve, M. Review article: prevention and management of hepatitis B and C infection in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2011; 33: 619–633
14. Moses, J. et al. Hepatitis B immunity and response to booster vaccination in children with inflammatory bowel disease treated with infliximab. *Am. J. Gastroenterol* 2012; 107: 133–138
15. Altunoz, M. E., Senates, E., Yesil, A., Calhan, T. & Ovunc, A. O. Patients with inflammatory bowel disease have a lower response rate to HBV vaccination compared to controls. *Dig. Dis. Sci.* 2012; 57: 1039–1044
16. Gisbert, J. P., Villagrasa, J. R., Rodríguez-Nogueiras, A. & Chaparro, M. Efficacy of hepatitis B vaccination and revaccination and factors impacting on response in patients with inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol* 2012; 107: 1460–1466
17. Cossio-Gil Y, Martínez-Gómez X, Campins-Martí M, Rodrigo-Pendás JÁ, Borrue-Sainz N, Rodríguez-Frías F, Casellas-Jordà F. Immunogenicity of hepatitis B vaccine in patients with inflammatory bowel disease and the benefits of revaccination. *J Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jan; 30(1):92-8.
18. Ben Musa R, Gampa A, Basu S, Keshavarzian A, Swanson G, Brown M, Abraham R, Bruninga K, Losurdo J, DeMeo M, Mobarhan S, Shapiro D, Mutlu E. Hepatitis B vaccination in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2014 Nov 7; 20(41):15358-66.
19. deBruyn, J. C. Hilsden, R.; Fonseca, K.; Russell, M.L.; Kaplan, G.G.; Vanderkooi, O.; Wrobel, I. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18: 25–33.
20. Lu, Y. Jacobson, D.L.; Ashworth, L.A. et al. Immune response to influenza vaccine in children with inflammatory bowel disease. *Am. J. Gastroenterol* 2009;104: 444–453
21. Lodhia N. The appropriate use of vaccines in patients with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*. 2014 May-Jun;48(5):395-401.
22. Desalermos AP, Farraye FA, Wasan SK. Vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015 Jan;9(1):91-102.
23. Brogan, M. D., Shanahan, F., Oliver, M., Stevens, R. H. & Targan, S. R. Defective memory B cell formation in patients with inflammatory bowel disease following tetanus toxoid booster immunization. *J. Clin. Lab. Immunol* 1987; 24: 69–74
24. Bernstein, C. N., Rawsthorne, P. & Blanchard, J. F. Population-based case-control study of measles, mumps, and rubella and inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis*. 13, 759–762 (2007).
25. Carrera E, Manzano R, Garrido E. Efficacy of the vaccination in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2013 Mar 7; 19(9):1349-53. doi: 10.3748/wjg.v19.i9.1349. Review
26. Walsh AJ, Weltman M, Burger D, Vivekanandarajah S, Connor S, Howlett M, Radford-Smith G, Selby W, Veillard AS, Grimm MC, Travis SP, Lawrance IC. Implementing guidelines on the prevention of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013 Nov 1;7(10):449-56.
27. Ricart E, García V, Barreiro M. Infecciones, vacunas y enfermedad inflamatoria intestinal ¿Qué necesitamos saber? 1ª ed. Barcelona: Marge Médica Books; 2010.
28. Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, Tran TT, Birt JL, Lee SK, Frenck RW, Targan SR, Vasiliauskas EA. Patients with inflammatory bowel disease are at risk for vaccine-preventable illnesses. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1834-1840

Manifestaciones Extra-intestinales de la EII

Dr. Carlos Agüero L.

Dr. Patricio Ibáñez L.

Profesor Asistente, Facultad de Medicina

Pontificia Universidad Católica de Chile

Marcoleta 367, Santiago, Chile.

pibanez@med.puc.cl

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), que involucra a la Colitis Ulcerosa (CU) y a la Enfermedad de Crohn (EC), se caracteriza por estar asociada a una gran cantidad de Manifestaciones Extraintestinales (ME) pudiendo afectar a cualquier órgano antes o durante el transcurso de la enfermedad. Algunos autores han descrito que se debiese considerar a la Colitis Ulcerosa (CU) y a la Enfermedad de Crohn (EC) como enfermedades sistémicas por la amplia repercusión a nivel del organismo, más allá del compromiso específico del tracto digestivo.

Las Manifestaciones Extraintestinales más comunes se producen a nivel músculo esquelético, piel, ojos, hígado, vía biliar, páncreas, riñón, pulmón, sistema nervioso central o periférico. Hay algunas manifestaciones que se asocian con la actividad inflamatoria a nivel intestinal de la enfermedad como es el caso de la artritis periférica y del eritema Nodoso, las que pueden mejorar con un adecuado control de la inflamación luminal. En otras condiciones, la afectación es independiente de la actividad inflamatoria como ocurre por ejemplo con la Colangitis Esclerosante Primaria (CEP) y la Espondilitis Anquilosante (EA). Las Manifestaciones Extraintestinales se presentan en el 25 – 40 % de los pacientes con EII.¹ Ocurren con mayor frecuencia en pacientes con patología perianal, inflamación de colon y fumadores.¹⁻³ Se ha demostrado que tener compromiso de un órgano aumenta la probabilidad de tener afectados otros órganos o sistemas.⁴

Muchos mecanismos fisiopatológicos han sido asociados a la aparición de las ME. La presencia de anticuerpos anti-neutrófilos perinuclear en individuos con CU asociado a Colangitis Esclerosante Primaria, uveítis y Eritema Nodoso apoya la teoría de un componente autoinmune. Además se ha demostrado la presencia de células T de memoria de la mucosa intestinal con receptores específicos para la adhesión de moléculas en órganos distantes con manifestaciones extraintestinales.⁵⁻⁷ Algunos pacientes tienen mayor susceptibilidad genética. Se ha demostrado una mayor frecuencia de genotipos HLA en distintas ME. HLA-B8/DR3 se asocia con Colangitis Esclerosante primaria y colitis ulcerosa, HLA-DRB1*0103, HLA-B*27 and HLA-B*58 se asocia con compromiso en articulaciones, piel y ojos.^{8,9}

Las manifestaciones extra intestinales se pueden producir en prácticamente cualquier órgano. Las más comúnmente descritas pueden afectar el sistema músculo esquelético, la piel, ojos, hígado, vía biliar, páncreas, riñón, pulmón, sistema nervioso central o periférico. Hay algunas manifestaciones que se asocian con la actividad intestinal de la enfermedad como la artritis periférica y el eritema Nodoso pudiendo mejorar con la terapia de la enfermedad inflamatoria mientras otras son independientes de la actividad como la colangitis Esclerosante primaria y la espondilitis anquilosante.¹⁰⁻¹¹ A continuación revisaremos las manifestaciones más frecuentes en los distintos sistemas.

MANIFESTACIONES MÚSCULO-ESQUELÉTICAS

Estas con las ME más frecuentes en pacientes con EII. El dolor a nivel músculo esquelético y artralgias ocurre entre el 9 y el 53 % de los pacientes.^{1,12,13} El diagnóstico diferencial incluye compromiso muscular, articular y/o periarticular, osteoporosis y fibromialgia.

El compromiso inflamatorio de las articulaciones, está caracterizado por edema y aumento del calor local, puede ser periférico o axial. La artritis ocurre sin diferencias de géneros, es más común en pacientes con EC con compromiso colónico y CU con pancolitis.¹¹

La artropatía periférica se presenta en el 5 a 20 % de los pacientes. Se caracteriza por tener Factor Reumatoideo negativo e involucrar articulaciones mayores de forma asimétrica. Se ha demostrado que el compromiso inflamatorio de articulaciones en este contexto no produce erosiones ni es deformante como si ocurre en la Artritis Reumatoidea.¹⁴

Se han descrito dos tipos de artritis periférica:

Tipo 1, que es de compromiso oligoarticular, (menos de 5 articulaciones), y se asocia a periodos de actividad inflamatoria a nivel intestinal, es autolimitada con una duración máxima de 10 semanas, siendo más frecuente en pacientes con compromiso colónico. El tratamiento de la EII mejora los síntomas.

Tipo 2, poliarticular, con distribución simétrica, mayor compromiso de articulaciones metacarpo falángicas, es generalmente independiente de la actividad de la enfermedad por lo que puede persistir por años.¹⁵⁻¹⁶

La artropatía axial se puede manifestar con Espondilitis Anquilosante (EA) y Sacroileítis. Se presentan con mayor frecuencia en pacientes con EC.¹⁷

Los síntomas más frecuentes son el dolor lumbar o sacro que aumenta en periodos de reposo y disminuye con la actividad fi-

sica y puede acompañarse de rigidez de predominio matinal. Característicamente los síntomas no se relacionan con la actividad inflamatoria clínicamente evidente del intestino.

Existe una fuerte asociación entre la EA y la EII. El 6.5 % de los pacientes con espondilitis anquilosante puede tener un EII y de los pacientes con EII el 10 % puede tener una espondilitis anquilosante.¹⁸⁻¹⁹ Aún más, cuando se ha evaluado el compromiso inflamatorio crónico en las biopsias de colon de los pacientes con Espondilitis Anquilosante, se ha encontrado que hasta el 70% puede tener actividad inflamatoria a nivel histológico.²⁰

Existe un componente genético en la asociación de pacientes con EII y Espondilitis anquilosante ya que el 25 – 78% pueden ser HLA*B27 positivo.^{15,21}

La sacroileítis es cada vez más reconocida gracias a la mejor capacidad de resolución de las imágenes radiológicas. Muchos pacientes son diagnosticados sin tener síntomas clínicos. Un estudio español realizado con resonancia magnética en 62 pacientes con EII sin síntomas axiales, encontró una prevalencia de sacroileítis de 24 %.²²

El tratamiento de las artropatías depende del tipo de manifestación. En la artropatía periférica tipo 1 la resolución de los síntomas se relaciona con la mejoría de la inflamación intestinal, por lo que se debe hacer énfasis en demostrar que existe actividad inflamatoria (objetivarla aunque este con escasos síntomas digestivos) y optimizar la terapia médica para el control de esta.¹⁰

Para la artropatía periférica tipo 2 existe evidencia escasa y limitada que permite el uso de antiinflamatorios que inhiben específicamente la ciclo oxigenasa 2 (COX2) sin mayor riesgo de reactivación de la EII. En pacientes que no responden a este tipo de tratamientos, se puede utilizar sulfalazina en dosis de 500 a 1500 mg/día, lo que ha demostrado mejorar la rigidez articular y la calidad de vida. No se ha logrado demostrar el beneficio de la mesalazina en este grupo de pacientes.²³⁻²⁶

En la artropatía axial la fisioterapia juega un rol fundamental junto con los anti inflamatorios del tipo inhibidores de la COX 2. En aquellos pacientes que no se logra mejoría se puede asociar medicamentos anti-TNF. Tanto infliximab como Adalimumab, en grupos reducidos de pacientes, han mostrado mejoría en el manejo asociado de inflamación intestinal y articular.²⁷⁻³⁰

Manifestaciones Dermatológicas

Las complicaciones dermatológicas se han descrito en el 2-34% de los pacientes y representan el segundo grupo de alteraciones más comunes que podemos encontrar en los pacientes con EII. Las manifestaciones más reconocidas son el Eritema Nodoso, el Pioderma gangrenoso y la estomatitis aftosa. En raras ocasiones se puede observar la asociación a psoriasis o al síndrome de Sweet. Se sugiere que los pacientes con sospecha de compromiso de piel sean evaluados por dermatólogo, quienes deben además evaluar en forma periódica a aquellos pacientes que reciben tiopurínicos o terapias biológicas con Anti-TNF Alfa por el riesgo de desarrollo de neoplasias de piel.³¹

El Eritema Nodoso, la más común de las ME de piel asociadas a EII, se observa en el 7 % de los pacientes. Es más frecuente en pacientes con enfermedad de Crohn, sin diferencias de género. Se manifiesta como lesiones nodulares, de entre 1 a 5 cm. de diámetro, dolorosas, palpables habitualmente en la cara anterior de la pierna (pretibial). Se deben descartar causas infecciosas como tuberculosis, coccidioidomycosis, yersinia e histoplasmosis. Tiene una recurrencia del 20%. Las lesiones mejoran sin úlceras ni formación de cicatrices al ser tratada la enfermedad de base.³²⁻³⁴

El Pioderma gangrenoso se produce hasta en el 5 % pacientes. Con mayor frecuencia en pacientes con CU.³⁵ Inicialmente se evidencia una pequeña pápula que rápidamente se profundiza. Posteriormente se producen úlceras con un centro de necrosis estéril. Habitualmente se presenta en zonas de trauma menor intensidad lo que se conoce como fenómeno de patergia. Es más frecuente en las extremidades

inferiores.³⁶ En casos de duda diagnóstica se puede realizar una biopsia para descartar neoplasias como Linfoma de células T, carcinoma escamoso o lesiones vasculares en el contexto de un síndrome antifosfolípidos.³⁷

El tratamiento debe ser realizado por un equipo multidisciplinario. De acuerdo al tamaño de la lesión se pueden utilizar cromoglicato de sodio o corticoides tópicos. Si la lesión es extensa se recomienda tratamiento sistémico con corticoides. En pacientes que no responden se puede utilizar ciclosporina, tacrolimus, infliximab o adalimumab con buena respuesta.^{35,36,38-40}

En la mucosa bucal, labial, lengua u orofaringe se pueden producir aftas dolorosas (estomatitis aftosa) o lesiones ulceradas y hemorrágicas lo que se conoce como piosomatitis vegetans. Ambas enfermedades siguen el curso de la inflamación intestinal por lo que sólo será necesario tratamiento tópico cuando los síntomas son muy severos y no se logra controlar la enfermedad.³⁷

Manifestaciones Oculares

Este tipo de manifestaciones se describe hasta en el 5 % de los pacientes con EII. La mayoría de los hallazgos oculares en EII se producen en la superficie ocular y segmento anterior del ojo.

Un estudio reciente que evaluó la frecuencia y tipo de síntomas oculares en pacientes con EII (con un n de 305 pacientes) reportó que el 32% de los pacientes refería al menos un síntoma, la irritación ocular fue la más frecuente 56.8% seguida por el ojo rojo con un 40.5%; seguidos de visión borrosa 37.8%; dolor ocular 31.1%, pérdida progresiva de visión 34.4%, miodesopsia 23.3%, secreción de párpados 12.2% y ojo seco un 9.5%.³⁸

La ME ocular más frecuente es la inflamación de la epiesclera que puede llegar hasta el 29%. Es un trastorno benigno y autolimitado que se relaciona con la actividad de la enfermedad. Clínicamente se caracteriza por la inyección de los vasos superficiales en forma difuso, nodular, en uno o ambos ojos. Los síntomas más habituales incluyen dolor leve, ojo rojo agudo, epifora y fotofobia.^{42,43}

Con menor frecuencia los vasos más profundos también se pueden dilatar provocando una escleritis. Clínicamente se presentan con dolor intenso que se puede irradiar a la cara y afectar la agudeza visual. Con luz natural la zona inflamada en la esclera se observa como una zona azul violeta. Esta condición debe ser tratada en forma agresiva la que puede llegar a provocar una escleromalacia.⁴³

La uveítis es menos frecuente, se asocia a la presencia de manifestaciones articulares y dermatológicas. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres y en pacientes con HLA B27 positivo. El compromiso habitualmente afecta la cámara anterior. Clínicamente se manifiesta con dolor ocular, ojo rojo, visión borrosa y fotofobia. Es imprescindible el apoyo de oftalmólogos ya que sin tratamiento puede haber pérdida permanente de la visión.⁴⁴⁻⁴⁶

Los pacientes con escleritis y uveítis generalmente responden al uso de corticoides. Ocasionalmente las manifestaciones clínicas son resistentes debiendo considerar el uso de inmunomoduladores o agentes biológicos.^{43,47}

Manifestaciones Hepatobiliares

Se ha descrito que el hígado puede verse afectado en el 50 % de los pacientes en el transcurso de la EII.⁴⁸ Las condiciones más frecuentes son la colangitis Esclerosante primaria, hepatitis autoinmune, hígado graso, hepatitis granulomatosa y la cirrosis biliar primaria.⁴⁹

La patología hepática que se asocia con más frecuencia a la EII es la Colangitis Esclerosante Primaria (CEP), la que se caracteriza por ser una enfermedad crónica del árbol biliar que produce una fibrosis concéntrica y obliteración progresiva que en la mayoría de los casos puede llegar a producir una cirrosis hepática.

La causa de la enfermedad no se conoce con certeza y todas las teorías apuntan a una desregulación del sistema inmune.

La asociación de EEI y CEP ha sido descrita desde hace mucho tiempo en la literatura. En 1884, Thomas describió la asociación

entre un hígado graso y la presencia de ulceraciones en el colon.⁵¹

Es difícil definir con claridad la epidemiología de esta enfermedad ya que avanza de forma muy lenta y en la mayoría de los casos con pocos síntomas. Un estudio sueco del año 2010 realizado en 1500 individuos mostró una prevalencia de 16.2/100.000 habitantes y una incidencia de 1.22/100.000 habitantes, lo que marca un aumento en relación a los datos conocidos en los países de Europa del norte, Reino Unido, Canadá y Estados Unidos.^{52,53-57} No existen datos publicados de población latinoamericana.

Se ha descrito una asociación muy estrecha entre la EII y la CEP en las series del norte de Europa y Estados Unidos con frecuencias de EII en personas con CEP de 60 – 80% dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados.^{58,59}

Habitualmente el diagnóstico de EII antecede a la CEP. Sin embargo este puede ser realizado en cualquier momento incluso después de un trasplante hepático. Todos los pacientes con diagnóstico inicial CEP deben ser evaluados con colonoscopia y biopsias aún cuando no tengan síntomas sugerentes de EII y si se confirma la presencia de una EII deben ingresar a un plan de vigilancia de cáncer de colon anual con colonoscopia.⁶⁰

El curso de la enfermedad es muy variable, no existe ningún tratamiento farmacológico que haya logrado cambiar el curso de la enfermedad. Un tercio puede desarrollar una neoplasia como colangiocarcinoma o cáncer de colon y la mayoría va a requerir trasplante hepático en el transcurso de 15 años, sin embargo se piensa que el adecuado control de la inflamación intestinal con curación de la mucosa podría atenuar la progresión del daño en el hígado.^{50,61}

Manifestaciones Pancreáticas

La pancreatitis en pacientes con EII se asocia al uso de fármacos sin embargo hasta en el 1.5% de los pacientes se produce una pancreatitis, sin existir el antecedente de uso de fármacos, donde se ha planteado que se trataría de pancreatitis autoinmune

(fundamentalmente tipo 2). Algunos estudios han mostrado una mayor incidencia de insuficiencia exocrina y endocrina en pacientes con EII. ^{62,63}

Manifestaciones pulmonares

Las manifestaciones del sistema respiratorio son poco frecuentes y no está claro como se asocia con la inflamación crónica en el sistema digestivo. La manifestación más común son las bronquiectasias y la bronquitis crónica. En el parénquima pulmonar lo más común es la neumonía organizante criptogénica y en la vía aérea superior la estenosis subglótica y la traqueitis difusa. ⁶³⁻⁶⁶

Manifestaciones nefro-urológicas

Diversos tipos de patología renal se han asociado al curso de una EII, pudiendo llegar a ocurrir hasta en el 23 % de los pacientes. La urolitiasis es el fenómeno más frecuente.

Las glomerulonefritis como cambios mínimos, membranoproliferativa o por IgA y las nefritis tubulointersticiales han mostrado mejorías significativas con la terapia que permite el control de la inflamación intestinal. ⁶⁷

La amiloidosis, que es una enfermedad rara producida por depósito de amiloide, se produce con mayor frecuencia en pacientes con EC. Si no se logra disminuir la inflamación puede llegar a desarrollar una insuficiencia renal severa. ⁶⁸

Manifestaciones neurológicas

Lo más frecuente son las neuropatías periféricas, característicamente no se asocian a la actividad de la enfermedad por lo que no mejoran junto con la inflamación intestinal. ⁶⁹

Estudios publicados en la década de los noventa, mostraron que a nivel del sistema nervioso central, identificados por resonancia nuclear magnética, se podían encontrar lesiones focales en la sustancia blanca en cerca de la mitad de los pacientes con EC y CU a pesar de tener enfermedad clínicamente inactiva. ⁷⁰ Actualmente sabemos que se pueden producir enfermedades desmielinizantes como Esclerosis Múltiple o neuropatía isquémica del nervio óptico. ⁷¹

Manifestaciones hematológicas: Anemia

La anemia es la EII es multifactorial. Se reconoce como una manifestación extra-intestinal pero también como una complicación llegando a tener una prevalencia de hasta el 32%, afectando negativamente la calidad de vida de los pacientes. ^{10, 72-74}

Las causas asociadas incluyen la inflamación crónica, las pérdidas intestinales en periodos de crisis, la malabsorción de hierro y micronutrientes como la vitamina B12 y folatos, sumado al potencial efecto secundario de los medicamentos (ej tiopurínicos). ⁷⁵

La causa más frecuente está dado por el déficit de hierro. La suplementación de hierro se puede hacer por vía oral o parenteral dependiendo del grado de actividad de la enfermedad. Cuando la anemia no responde al hierro se puede suplementar con eritropoyetina considerando la anemia como una manifestación de enfermedad crónica. ^{75,76}

Ocasionalmente se puede observar anemia macrocítica megaloblástica asociada al déficit de folato y vitamina B12 particularmente importante en pacientes con resección ileal. Por lo que se debe considerar tratamiento con ácido fólico y vitamina B12. ⁷⁵

Osteopenia y Osteoporosis

La osteopenia y osteoporosis tiene una etiología multifactorial. En los pacientes con EII se ha demostrado que pueden llegar a tener hasta un 15 % de prevalencia de osteoporosis. ⁷⁷

La inflamación crónica y la elevación secundaria de citoquinas es el principal responsable de esta manifestación provocando una disminución de la absorción de calcio a nivel intestinal. El uso frecuente de corticoides puede provocar que esta manifestación sea más severa. ⁷⁸

En todos los pacientes con antecedentes de fracturas vertebrales, mujeres postmenopáusicas, hombres mayores de 50 años y aquellos que han tenido un uso de corticoides se recomienda realizar una densitometría ósea y posterior suplementación con vitamina D y calcio. ⁷⁹

CONCLUSIÓN

El correcto manejo de nuestros pacientes no sólo debe considerar mantenerlos libres de actividad clínica y endoscópica, aspectos netamente gastroenterológicos, sino también brindarles una adecuada calidad de vida a través del cuidado de todos los elementos que pudiesen llegar a afectarla.

El compromiso inflamatorio provoca manifestaciones en un gran número de órganos. El gastroenterólogo que evalúa a pacientes con EII debe estar familiarizado con cada una de ellas y establecer los contactos con especialistas afines para hacerlos partícipes del manejo multidisciplinario y así brindar la mejor atención posible a los pacientes con EII.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96: 1116-1122
- Rankin, G. B., Watts, H. D., Melnyk, C. S. & Kelley, M. L. Jr. National Cooperative Crohn's Disease Study: extraintestinal manifestations and perianal complications. *Gastroenterology* 77, 914-920 (1979).
- Ricart, E. et al. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case-control study. *Inflamm. Bowel Dis.* 10, 207-214 (2004)
- Ardizzone, S., Puttini, P. S., Cassinotti, A. & Porro, G. B. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis.* 40 (Suppl. 2), S253-S259 (2008)
- Grant, A. J., Lalor, P. F., Salmi, M., Jalkanen, S. & Adams, D. H. Homing of mucosal lymphocytes to the liver in the pathogenesis of hepatic complications of inflammatory bowel disease. *Lancet* 359, 150-157 (2002).
- Salmi, M. & Jalkanen, S. Endothelial ligands and homing of mucosal leukocytes in extraintestinal manifestations of IBD. *Inflamm. Bowel Dis.* 4, 149-156 (1998).
- Salmi, M. & Jalkanen S. Human leukocyte subpopulations from inflamed gut bind to joint vasculature using distinct sets of adhesion molecules. *J. Immunol.* 166, 4650-4657 (2001).
- Orchard, T. R. et al. Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 118, 274-278 (2000).
- Orchard, T. R. et al. Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 123, 714-718 (2002).
- Jonathan S. Levine, MD, and Robert Burakoff, MD, MPH. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease, *Gastroenterology & Hepatology* 7, 4 (2011)
- Claudia Ott and Jürgen Schölmerich. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *J. Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* advance online publication 9 July 2013
- Isaacs KL. How prevalent are extraintestinal manifestations at the initial diagnosis of IBD? *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14(suppl 2): S198-S199.
- Aghazadeh R, Zali MR, Bahari A, Amin K, Ghahghaie F, Firouzi F. Inflammatory bowel disease in Iran: a review of 457 cases. *J Gastroenterol Hepatol.* 2005;20: 1691-1695.
- Schorr-Lesnick B, Brandt LJ. Selected rheumatologic and dermatologic manifestations of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 1988;83:216-223.
- Palm, O., Moum, B., Jahnsen, J. & Gran, J. T. The prevalence and incidence of peripheral arthritis in patients with inflammatory bowel disease, a prospective population-based study (the IBSEN study). *Rheumatology (Oxford)* 40, 1256-1261 (2001).
- Orchard, T. R., Wordsworth, B. P. & Jewell, D. P. Peripheral arthropathies in inflammatory bowel disease: their articular distribution and natural history. *Gut* 42, 387-391 (1998).
- Najarian DJ, Gottlieb AB. Connections between psoriasis and Crohn's disease. *J Am Acad Dermatol.* 2003; 48: 805-821; quiz 822-824.
- Van Praet, L., Jacques, P., Van den Bosch, F. & Elewaut, D. The transition of acute to chronic bowel inflammation in spondyloarthritis. *Nat. Rev. Rheumatol.* 8, 288-295 (2012).
- Brown, M. A. Progress in the genetics of ankylosing spondylitis. *Brief Funct. Genomics* 10, 249-257 (2011).
- Mielants, H. et al. The evolution of spondyloarthropathies in relation to gut histology. II. Histological aspects. *J. Rheumatol.* 22, 2273-2278 (1995).
- Steer, S. et al. Low back pain, sacroiliitis, and the relationship with HLA-B27 in Crohn's disease. *J. Rheumatol.* 30, 518-522 (2003).
- Queiro R, Maiz O, Intxausti J, et al. Subclinical sacroiliitis in inflammatory bowel disease: A clinical and follow-up study. *Clin Rheumatol.* 2000; 19: 445-449.
- Mahadevan U, Loftus EV Jr, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitors in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 910-914.
- Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, et al. An open-label trial of the selective cyclo-oxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease-associated peripheral arthritis and arthralgia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 17: 1371-1380.
- Clegg, D. O., Reda, D. J. & Abdellatif, M. Comparison of sulfasalazine and placebo for the treatment of axial and peripheral articular manifestations of the seronegative spondylarthropathies: a Department of Veterans Affairs cooperative study. *Arthritis Rheum.* 42, 2325-2329 (1999).
- Kefalakes, H., Stylianides, T. J., Amanakis, G. & Kolios, G. Exacerbation of inflammatory bowel diseases associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: myth or reality? *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 65, 963-970 (2009).
- Van den Bosch, F., Kruithof, E., De Vos, M., De Keyser, F. & Mielants, H. Crohn's disease associated with spondyloarthropathy: effect of TNF-alpha blockade with infliximab on articular symptoms. *Lancet* 356, 1821-1822 (2000).
- Ellman, M. H., Hanauer, S., Sitrin, M. & Cohen R. Crohn's disease arthritis treated with infliximab: an open trial in four patients. *J. Clin. Rheumatol.* 7, 67-71 (2001).
- Herfarth, H. et al. Improvement of arthritis and arthralgia after treatment with infliximab (Remicade) in a German prospective, open-label, multicenter trial in refractory Crohn's disease. *Am. J. Gastroenterol.* 97, 2688-2690 (2002).
- Generini, S. et al. Infliximab in spondyloarthropathy associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann. Rheum. Dis.* 63, 1664-1669 (2004).
- Tavarela Veloso F. Review article: skin complications associated with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 20(suppl 4):50-53
- Yüksel I, Başar O, Ataseven H, et al. Mucocutaneous manifestations in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 546-550.
- Freeman HJ. Erythema nodosum and pyoderma gangrenosum in 50 patients with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol.* 2005; 19: 603-606.
- Greenstein AJ, Janowitz HD, Sachar DB. The extra-intestinal complications of Crohn's disease and ulcerative colitis: a study of 700 patients. *Medicine (Baltimore).* 1976; 55: 401-412.
- Juillerat, P. et al. Infliximab for the treatment of disseminated pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis. Case report and literature review. *Dermatology* 215, 245-251 (2007).
- Wollina, U. & Haroske, G. Pyoderma gangraenosum. *Curr. Opin. Rheumatol.* 23, 50-56 (2011).
- Trost, L. B. & McDonnell, J. K. Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad. Med. J.* 81, 580-585 (2005).
- Timani, S. & Mutasim, D. F. Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Clin. Dermatol.* 26, 265-273 (2008).
- Lopez San Roman, A. et al. Pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis: response to infliximab. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 96, 420-422 (2004).
- Fonder, M. A., Cummins, D. L., Ehst, B. D., Anhalt, G. J. & Meyerle, J. H. Adalimumab therapy for recalcitrant pyoderma gangrenosum. *J. Burns Wounds* 5, e8 (2006).
- Cloché V, Buisson A, Tréchet F, Batta B, Locatelli A, Favel C, et al: Ocular symptoms are not predictive of ophthalmologic inflammation in inflammatory bowel disease. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 195-199.
- Leibowitz HM: The red eye. *N Engl J Med* 2000; 343: 345-351.
- P. Calvo: Managing IBD Outside the Gut: Ocular manifestations. *Dig Dis* 2013; 31: 229-232
- Hamideh F, Prete PE: Ophthalmologic manifestations of rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2001; 30: 217-241.

45. Wakefield D, Montanaro A, McCluskey P: Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Surv Ophthalmol* 1991; 36: 223-232.
46. Wright R, Lumsden K, Luntz MH, et al: Abnormalities of the sacro-iliac joints and uveitis in ulcerative colitis. *Q J Med* 1965; 34: 229-236.
47. Soukiasian SH, Foster CS, Raizman MB: Treatment strategies for scleritis and uveitis associated with inflammatory bowel disease. *Am J Ophthalmol* 1994; 118: 601-611.
48. Danese, S. et al. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World. J. Gastroenterol.* 11, 7227-7236 (2005).
49. Navaneethan, U. & Shen, B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm. Bowel Dis.* 16, 1598-1619 (2010).
50. Chapman RW. Aetiology and natural history of primary sclerosing cholangitis a decade of progress? *Gut.* 1991; 32(12): 1433-5.
51. Thomas C. Ulceration of the colon with a much enlarged fatty liver. *Trans Pathol Soc Phil.* 1873; 4: 87-8.
52. Lindkvist B et al. Incidence and prevalence of primary sclerosing cholangitis in a defined adult population in Sweden. *Hepatology.* 2010; 52(2): 571-7.
53. Olsson R et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1991; 100(5 Pt 1): 1319-23.
54. Boberg KM et al. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population. *Scand J Gastroenterol.* 1998; 33(1): 99-103
55. Kingham JG, Kochar N, Gravenor MB. Incidence, clinical patterns, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in South Wales, United Kingdom. *Gastroenterology.* 2004; 126(7): 1929-30
56. Kaplan GG et al. The burden of large and small duct primary sclerosing cholangitis in adults and children: a population-based analysis. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102(5): 1042-9 /
57. Bambha K et al. Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology.* 2003; 125(5): 1364-9.
58. Broome U et al. Natural history and prognostic factors in 305 Swedish patients with primary sclerosing cholangitis. *Gut.* 1996; 38(4): 610-5.
59. Chapman RW et al. Primary sclerosing cholangitis: a review of its clinical features, cholangiography, and hepatic histology. *Gut.* 1980; 21(10): 870-7.
60. Chapman R et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology.* 2010; 51(2): 660-78.
61. Lindor, K. D. Ursodiol for primary sclerosing cholangitis. Mayo Primary Sclerosing Cholangitis-Ursodeoxycholic Acid Study Group. *N. Engl. J. Med.* 336, 691-695 (1997).
62. Rothfuss, K. S., Stange, E. F. & Herrlinger, K. R. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World. J. Gastroenterol.* 12, 4819-4831 (2006).
63. Pitchumoni, C. S., Rubin, A. & Das, K. Pancreatitis in inflammatory bowel diseases. *J. Clin. Gastroenterol.* 44, 246-253 (2010).
64. Betancourt, S. L., Palacio, D., Jimenez, C. A., Martinez, S. & Marom, E. M. Thoracic manifestations of inflammatory bowel disease. *AJR Am. J. Roentgenol.* 197, W452-W456 (2011).
65. Basseri, B., Enayati, P., Marchevsky, A. & Papadakis, K. A. Pulmonary manifestations of inflammatory bowel disease: case presentations and review. *J. Crohns Colitis* 4, 390-397 (2010).
66. Abu-Hijleh, M., Evans, S. & Aswad, B. Pleuropericarditis in a patient with inflammatory bowel disease: a case presentation and review of the literature. *Lung* 188, 505-510 (2010).
67. Liang, J. et al. Factor V Leiden and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *J. Gastroenterol.* 46, 1158-1166 (2011).
68. Obici, L. & Merlini, G. AA amyloidosis: basic knowledge, unmet needs and future treatments. *Swiss Med. Wkly* 142, w13580 (2012).
69. Singh, S., Kumar, N., Loftus, E. V. Jr & Kane, S. V. Neurologic complications in patients with inflammatory bowel disease: Increasing relevance in the era of biologics. *Inflamm. Bowel Dis.* 19, 864-872 (2012).
70. Geissler, A. et al. Focal white-matter lesions in brain of patients with inflammatory bowel disease. *Lancet* 345, 897-898 (1995).
71. Zois, C. D., Katsanos, K. H., Kosmidou, M. & Tsianos, E. V. Neurologic manifestations in inflammatory bowel diseases: current knowledge and novel insights. *J. Crohns Colitis* 4, 115-124 (2010).
72. Ott, C., Liebold, A., Taksas, A., Strauch, U. G. & Obermeier, F. High prevalence but insufficient treatment of iron-deficiency anemia in patients with inflammatory bowel disease: results of a population-based cohort. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2012, 595970 (2012). 109.
73. Voegtlin, M. et al. Prevalence of anaemia in inflammatory bowel disease in Switzerland: a cross-sectional study in patients from private practices and university hospitals. *J. Crohns Colitis* 4, 642-648 (2010).
74. Bager, P. et al. The prevalence of anemia and iron deficiency in IBD outpatients in Scandinavia. *Scand. J. Gastroenterol.* 46, 304-309 (2011).
75. Hwang, C., Ross, V. & Mahadevan, U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: from A to zinc. *Inflamm. Bowel Dis.* 18, 1961-1981 (2012).
76. Kent, A. J., Blackwell, V. J. & Travis, S. P. What is the optimal treatment for anemia in inflammatory bowel disease? *Curr. Drug Deliv.* 9, 356-366 (2012).
77. Bernstein, C. N., Leslie, W. D. & Leboff, M. S. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 124, 795-841 (2003).
78. Vestergaard, P. Prevalence and pathogenesis of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Minerva Med.* 95, 469-480 (2004).
79. American Gastroenterological Association medical position statement: guidelines on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 124, 791-794 (2003).

Calidad de Vida en Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Dra. Alejandra Mendoza-García

Dr. Manuel Martínez-Vázquez

Hospital Universitario Dr. José E. González. Centro para la enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital Universitario Dr. José E. González, Monterrey, Nuevo León

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) comprende un grupo de trastornos inflamatorios del tracto gastrointestinal con comportamientos clínicos y biológicos distintos que comparten mecanismos fisiopatológicos similares, donde la activación del sistema inmune juega un papel central en la génesis de la enfermedad. La (CU) Colitis Ulcerosa es un trastorno inflamatorio crónico que se caracteriza por recidivas y remisiones, y que causa una inflamación continua del colon, afectando el recto y una extensión variable del colon circundante. Se extiende de manera proximal con un patrón circunferencial, simétrico e ininterrumpido pudiendo afectar parcial o totalmente el colon. Los pacientes pueden presentar afección limitada al rectosigmoides (45%), con extensión mas allá del rectosigmoides pero sin extensión a todo el colon (35%), y con pancolitis (20%)⁽¹⁾.

La (EC) Enfermedad de Crohn es un trastorno inflamatorio crónico de tipo granulomatoso que, a diferencia de la CU, puede afectar todo el tubo digestivo desde la boca hasta el ano, con propensión a afectar el intestino delgado distal y el colon proximal. Afecta todas las capas de la pared intestinal y su patrón es asimétrico y discontinuo⁽²⁾.

En los últimos años se ha observado un incremento sustancial de la información concerniente a la EII, que ha llevado a un entendimiento más completo y un manejo más integral de esta enfermedad. El número de publicaciones relacionadas a calidad de vida ha ido en incremento, tal cual observamos en la búsqueda de palabras

clave en Quality of Life encontramos 5 publicaciones en 1969 y hasta el año 2014 se encontraron 22,550 publicaciones.

CALIDAD DE VIDA RELACIONADA A SALUD

Concepto y definición

La importancia del estudio de la calidad de vida relacionada a salud ha ido en aumento en las últimas dos décadas en Europa y en Estados Unidos, sin embargo en México son pocas las publicaciones, una de ellas es evaluación del estado de salud con la Encuesta SF-36(19). Específicamente en enfermedades digestivas son pocas las publicaciones que se han llevado a cabo⁽³⁾.

En 1952, después de que la Organización Mundial de la Salud (OMS) definiera el concepto de calidad de vida en 1947, algunos investigadores clínicos se plantearon considerar la calidad de vida como una medida a tener en cuenta, ya que representa el resultado final de una actuación médica desde la importante visión de uno de los protagonistas, el paciente.

La definición de la OMS inicialmente indicaba que calidad de vida es “la percepción adecuada y correcta que tiene de sí misma una persona en el contexto cultural y de valores en que está inmersa, en relación con sus objetivos, normas, esperanzas e inquietudes.

Esta definición no es practica y posteriormente la OMS la definió como “la ausencia de enfermedad o defecto y la sensación de bienestar físico, mental y social”. Otra definición aunque sencilla pero adecuada es la definición americana de calidad de vida:

“sentimiento personal de bienestar y satisfacción con la vida”.

Los cuestionarios de calidad de vida (Health Related Quality of Life [HRQL]) no sustituyen a las evaluaciones sintomáticas, analíticas, morfológicas, o por endoscopia etc., sino que las complementan, introduciendo algo tan trascendente, la visión del propio paciente sobre la percepción de su salud. Por tanto, la cuantificación de calidad de vida (HRQL) “es una compleja medida sobre la satisfacción de bienestar físico, mental y social, un concepto que aglutina las expectativas, deseos y necesidades en la vida del paciente”. La definió como la satisfacción de los individuos ante la realización de las actividades de cada día, siendo un concepto muy subjetivo de la propia persona. La define como la percepción global de satisfacción en un determinado número de dimensiones clave con espacial énfasis en el bienestar del individuo. Esta definición incluye las causas extremas al individuo que pueden modificar su salud o estado de salud. La calidad de vida es un reflejo de cómo los pacientes perciben y reaccionan a su estado de salud y a otros aspectos no médicos de su vida. Calidad de vida describe el estado de salud desde la perspectiva del paciente y constituye un recurso útil para explicar y evaluar el pronóstico de la enfermedad.

La CVRS traduce la influencia que tiene la salud sobre las actitudes y comportamiento en la vida diaria de las personas. Este concepto depende de la subjetividad del individuo, de tal forma que a iguales estados de salud, pueden corresponder percepciones diferentes de calidad de vida. y se considera también dinámico, cambiante en el mismo individuo a lo largo del tiempo.

Calidad de Vida instrumentos Generales

El diseño de cuestionarios constituye una metodología compleja y laboriosa que inicia desde la selección de ítems⁽⁴⁾, reducción de los mismos, evaluación previa, evaluación de propiedades psicométricas y finalmente adaptación cultural.

El diseño de cuestionarios constituye una metodología compleja y laboriosa que ini-

cia desde la selección de ítems, reducción de los mismos, evaluación previa, evaluación de propiedades psicométricas y finalmente adaptación cultural^(5,6).

Los instrumentos para medir calidad de vida, se clasifican en genéricos y específicos. Los instrumentos genéricos o generales, están diseñados para comparar diferentes tipos de poblaciones y padecimientos, con la salvedad de ser poco sensibles a los cambios clínicos de las patologías. Pueden aplicarse en cualquier condición, sobre diferentes intervenciones médicas y en un amplio rango de poblaciones⁽⁷⁾.

En la literatura se han descrito múltiples instrumentos genéricos de medición de calidad de vida. A continuación se presentan ejemplos de los más utilizados mundialmente.

ENCUESTA DE SALUD SF-36

Desarrollado en los Estados Unidos en 1992 por Ware y colaboradores, basándose en versiones anteriores utilizadas en el estudio de resultados médicos. Se trata de una escala genérica que proporciona un perfil del estado de salud y es aplicable tanto a los pacientes como a la población general. Esta compuesto por 36 preguntas que valoran los estados tanto positivos como negativos de la salud. Los ítems cubren las siguientes escalas: función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental. La SF-36 es un instrumento autoaplicado, contiene 36 preguntas y toma un máximo de 12 minutos para completarse. Por cada escala, las respuestas a cada pregunta se codifican y recodifican (10 preguntas), y los resultados se trasladan a una escala de 0 (peor salud) a 100 (mejor salud).

En el año de 1991 se inició el proyecto conocido como “Evaluación internacional de la calidad de vida” (International Quality of Life Assessment Project, IQOLA) para traducir, adaptar y probar la aplicabilidad intercultural de este instrumento^(8,9).

CUESTIONARIO COOP-WONCA

Originalmente denominado Dartmouth COOP Function Charts fue desarrollado por un grupo de profesionales de atención primaria en Estados Unidos: The Dartmouth Primary Care Cooperative Information Project of New Hampshire con el objetivo de medir los aspectos funcionales de los pacientes en la consulta diaria. En 1998 fue revisado por la WONCA (Organización Mundial de Colegios, Academias y Asociaciones Académicas de Médicos familiares y generales). El cuestionario está compuesto por siete tablas que definen los siguientes dominios: estado físico, estado afectivo-emocional, actividades del día a día, vida social, cambios en el estado de salud, autopercepción del estado de salud y percepción del dolor. Este cuestionario también se encuentra traducido y validado en castellano ⁽¹⁰⁾.

CUESTIONARIO DE CALIDAD DE VIDA (WHOQOL-BREF)

En la década de 1990-99 la OMS reunió un grupo de investigadores de diferentes países para obtener una definición consensuada de calidad de vida y desarrollar un instrumento para medirla que fuera aplicable transculturalmente. El primero de estos fue el WHOQOL-1006. Posteriormente, se seleccionó la mejor pregunta de cada una de las facetas, obteniéndose el WHOQOL-BREF, que produce un perfil de calidad de vida de cuatro áreas: física, psicológica, relaciones sociales y ambiente ⁽¹¹⁾.

El WHOQOLBREF tiene 26 preguntas, dos preguntas generales sobre calidad de vida y satisfacción con el estado de salud, y 24 preguntas agrupadas en cuatro áreas: Salud Física, Salud Psicológica, Relaciones Sociales y Ambiente. Puntuaciones mayores indican mejor calidad de vida (12).

CALIDAD DE VIDA EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

Instrumentos disponibles para Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Varios instrumentos han sido utilizados para valorar la CVRS en la EII. Entre ellos la versión de 32 ítems del Inflammatory

Bowel Disease Questionnaire (IBDQ-32) Guyatt G, Mitchell A ⁽¹³⁾, y la versión ampliada de 36 ítem del Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ-36)⁽¹⁴⁾. El cuestionario más utilizado para medir la calidad de vida en la EII es el Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), del grupo de la Universidad de McMaster de Ontario. Es un cuestionario de 32 preguntas distribuidas en cuatro dimensiones: síntomas digestivos, síntomas sistémicos, función emocional y función social. Cada pregunta se responde con una escala tipo Likert puntuada de 1 (baja calidad de vida) a 7 (alta calidad vida), con un rango de 32-224 puntos. Se ha demostrado que es un cuestionario que posee excelente propiedades psicométricas al igual que su fiabilidad e ideal para ensayos clínicos ⁽¹⁵⁾.

Los instrumentos disponibles para evaluar la EII, son instrumentos generales e instrumentos específicos, estos instrumentos se encuentran validados y disponibles en diferentes idiomas. Existen diversos cuestionarios en enfermedades digestivas, hepáticas y biliares que se han desarrollado en diferentes idiomas, la mayoría con amplia validación y adecuada fiabilidad. Con frecuencia la medición de la CVRS implica la utilización de un cuestionario desarrollado originalmente en otro contexto cultural. En México, nuestro grupo ⁽¹⁶⁾.

Se realizó la validación de el cuestionario, adaptándolo a la población Mexicana, esta validación se realizó en una población de pacientes con CU, hasta ahora no aplicable a enfermedad de Crohn. La validación se realizó en dos fases. En la primera se realizó la adaptación de los ítems del IBDQ-32 por dos profesionales médicos y se solicitó la opinión de dos expertos con acreditación de estudios y certificación de lenguas extranjeras. En la segunda fase se aplicaron los cuestionarios generico y específico (Tabla 1) a manera de semientrevista a los pacientes con diagnóstico de EII y finalmente se obtuvo una versión final del cuestionario del IBDQ-32 versión mexicana. Esta versión presento correlación de puntuación de actividad con Índices Globales, IBDQ-32 de -0.626 con una $p < .001$ y el índice de Índice Woonca de 0.712 con una $p < 0.010$. Los instrumentos de medi-

ción genéricos y específicos miden diferentes aspectos de la CVRS y son complementarios. Es importante establecer que y como modifican la percepción de la salud en los pacientes afectados, que dimensiones de la vida pueden estar afectadas por la enfermedad y cómo la CVRS varia con la presentación de la enfermedad ⁽¹⁷⁾.

Los objetivos del tratamiento deben ser: inducir remisión, controlar los síntomas y disminuir las complicaciones, así como mejorar la calidad de vida. Además, se ha visto que el entorno familiar desempeña un papel importante en los pacientes con enfermedades crónicas y puede verse afectado por la carga familiar que supone ⁽¹⁸⁾.

En ese caso, es necesario adaptar dicho instrumento a la lengua y cultura donde se va a utilizar mediante un proceso de adaptación cultural cuyo objetivo principal es preservar el contenido semántico en el uso habitual del lenguaje de la nueva traducción, con lo cual se logra la equivalencia de significados de los cuestionarios entre ambas culturas ^(19,20,21).

Todas las dimensiones del COOP-WONCA y el IBDQ-32 muestran correlación, con excepción de actividad social con las 4 dimensiones y dolor con las dimensiones social y emocional.

Utilidad de estos instrumentos

El mayor interés que puede surgir en estos estudios se centra en conseguir años de vida con calidad, más que en aumentar la cantidad de vida, objetivo casi biológicamente difícil de superar. La definición de salud es de carácter multidimensional.

Estado de salud hace referencia según a todos aquellos elementos que forman parte integral de la persona y excluye los que existen de manera independiente de la misma aunque puedan interaccionar con ella. Incluye cinco áreas: características genéticas o hereditarias, características bioquímicas, fisiológicas o anatómicas, estado funcional, estado de ánimo auto percepción y potencial de salud individual.

La calidad de vida es un concepto más amplio que incluye todos los ámbitos de

la vida humana, no solo el estado de salud sino también la economía, la educación, el clima, el medio ambiente, la legislación, el sistema de salud, incluso las creencias religiosas pudieran influir.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Medir la calidad de vida constituye un instrumento adicional a las medidas que se toman encuentra en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, tales como proteína C Reactiva, calprotectina, índices de actividad o cicatrización de la mucosa.

Los instrumentos de medición de la calidad de vida específicos son más útiles que los instrumentos generales y aun cuando su mayor utilidad se centra en ensayos clínicos, incorporarlos a la práctica clínica constituye una medida de calidad que aporta información adicional a la evaluación cotidiana de los enfermos.

Tabla 1. Características de los instrumentos utilizados para la validación de los instrumentos de calidad de vida, genérico y específico, utilizados para la validación en versión México.

Evaluación	¿Que evalúa?	No. de ítems	Dimensiones	Número de ítems por dimensión	Ítems por dimensión	Rango de puntuación	¿Qué significan los puntos?
IBDQ-32 Spanish	Calidad de vida	32	1.- Intestinales 2.- Sistémicos 3.- Social 4.- Emocional	10 5 5 12	1,5,9,12,13,17, 22,24,26,28. 2,6,10,14,18. 3,7,11,15,19,20, 21,25,27,29,30,32. 4,8,16,23,31.	1 a 7 por Ítems y global 32-224 Totales	Mayor puntaje = Mejor calidad de vida.
COOP WONCA	Calidad de vida	9	1.- Forma física. 2.- Sentimiento. 3.- Actividades cot. 4.- Actividades Soc. 5.- Cambio estado de salud. 6.- Estado de salud 7.- Dolor 8.- Apoyo social 9.- Calidad de vida en general	1 1 1 1 1 1 1 1 1	1 2 3 4 5 6 7 8 9	Índice COOP Total 1 a 5 por Dimensión.	Mayor puntaje = Peor calidad de vida.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Osterman MT, Lichtenstein GR. Ulcerative Colitis. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9ª ed. Filadelfia: Saunders-Elsevier; 2010:1175-215
- Bruce E. Sands, Siegel CA. Chron's Colitis. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9ª ed. Filadelfia: Saunders-Elsevier; 2010:1941-74.
- Martinez-Vazquez, M. A., Rodriguez-Leal, M. C., & Bosques-Padilla, F. J. (2009). Considerations in evaluating the quality of life of patients with digestive, liver and bile disorders in Mexico. *Rev Gastroenterol Mex*, 74(4), 349-356.

- Irvine, E. J., Feagan, B., Rochon, J., Archambault, A., Fedorak, R. N., Groll, A.,... McDonald, J. W. (1994). Quality of life: a valid and reliable measure of therapeutic efficacy in the treatment of inflammatory bowel disease. *Canadian Crohn's Relapse Prevention Trial Study Group. Gastroenterology*, 106(2), 287-296.
- Guyatt, G. H., Feeny, D. H., & Patrick, D. L. (1993). Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*, 118(8), 622-629.
- Guillemin, F., Bombardier, C., & Beaton, D. (1993). Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol*, 46(12), 1417-1432.
- Patrick, D. L., & Deyo, R. A. (1989). Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Med Care*, 27(3 Suppl), S217-232.
- Aaronson, N. K., Acquadro, C., Alonso, J., Apolone, G., Bucquet, D., Bullinger, M.,... et al. (1992). International Quality of Life Assessment (IQOLA) Project. *Qual Life Res*, 1(5), 349-351.
- Ware, J. E., Jr., Keller, S. D., Gandek, B., Brazier, J. E., & Sullivan, M. (1995). Evaluating translations of health status questionnaires. Methods from the IQOLA project. *International Quality of Life Assessment. Int J Technol Assess Health Care*, 11(3), 525-551.
- Solis-Cartas U., Hernández-Cuéllar I., de Armas-Hernandez A., Ulloa-Alfonso A. (2014). Cuestionario COOP/WONCA, validez y fiabilidad de su utilización en pacientes con osteoartritis. *Revista Cubana de Reumatología. Rev Cub de Reu*, 12(2), 76 – 89.
- Skevington, S. M., Lotfy, M., & O'Connell, K. A. (2004). The World Health Organization's WHOQOL-BREF quality of life assessment: psychometric properties and results of the international field trial. A report from the WHOQOL group. *Qual Life Res*, 13(2), 299-310.
- Espinoza, I., Osorio, P., Torrejon, M. J., Lucas-Carrasco, R., & Bunout, D. (2011). [Validation of the WHOQOL-BREF quality of life questionnaire among Chilean older people]. *Rev Med Chil*, 139(5), 579-586.
- Guyatt, G., Mitchell, A., Irvine, E. J., Singer, J., Williams, N., Goodacre, R., & Tompkins, C. (1989). A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 96(3), 804-810.
- Love, J. R., Irvine, E. J., & Fedorak, R. N. (1992). Quality of life in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*, 14(1), 15-19.
- Casellas Jorda, F., & Lopez Vivancos, J. (2004). [Evaluation of quality of life in digestive diseases]. *Gastroenterol Hepatol*, 27(2), 58-68.
- Martínez Vázquez MA. Validación de la versión mexicana del cuestionario de calidad de vida de enfermedad inflamatoria intestinal en colitis ulcerativa IBDQ-32 presentación oral durante Semana Nacional de Gastroenterología, Diciembre 8 al 13 Guadalajara 2009.
- Younossi, Z. M., Guyatt, G., Kiwi, M., Boparai, N., & King, D. (1999). Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut*, 45(2), 295-300.
- Casellas, F., Lopez-Vivancos, J., Badia, X., Vilaseca, J., & Malagelada, J. R. (2001). Influence of inflammatory bowel disease on different dimensions of quality of life. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 13(5), 567-572.
- Badia Llach, X., Herdman, M., & Schiaffino, A. (1999). Determining correspondence between scores on the EQ-5D "thermometer" and a 5-point categorical rating scale. *Med Care*, 37(7), 671-677.
- Lizan Tudela, L., & Reig Ferrer, A. (1999). [Cross cultural adaptation of a health related quality of life measurement: the Spanish version of the COOP/WONCA cartoons]. *Aten Primaria*, 24(2), 75-82.
- Velarde-Jurado, E., & Avila-FIG. ueroa, C. (2002). [Evaluation of the quality of life]. *Salud Publica Mex*, 44(4), 349-361.

Riesgo y prevención de Neoplasias no colónicas en EII

Dra. Cyrla Zaltman

Departamento de Clínica Médica

Universidade Federal de Medicina

Servico de Gastroenterologia, Hospital Universitario Clementino Fraga Filho- UFRJ

email: c.zaltman@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tiene un mayor riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer, y recientemente se ha descrito una mayor incidencia de tumores extra-intestinales en diferentes grupos de población. ^(1,2)

De acuerdo con la literatura, los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) tienen un mayor riesgo de desarrollar tumores del tracto gastrointestinal superior, pulmón, vejiga, piel y linfoma mientras que los pacientes con colitis ulcerosa tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer hepatobiliar y leucemia. ^(3,4)

Los tumores relacionados con la EII pueden estar relacionados directamente con la enfermedad o con la inmunosupresión inducida por drogas (inmunomoduladora y agentes anti TNF) que se utilizan con frecuencia durante el curso de la enfermedad. Dadas las numerosas dudas que surgen, es importante conocer los riesgos y la forma de prevenir el desarrollo de estos tumores este grupo de pacientes.

CÁNCER DE PIEL

La incidencia y prevalencia de cáncer de piel está aumentando en todo el mundo. Tumores de piel no melanoma, constituido por carcinoma de células basales en su mayoría (CCB) y el carcinoma de células escamosas (CCE), se pueden considerar los tumores humanos más comunes. ⁽⁵⁾

Cáncer de piel no melanoma

El carcinoma basocelular (CCB) es el cáncer de piel más común, con un crecimiento

global de alrededor de 10% por año. Afecta anualmente alrededor de un millón de personas en los Estados Unidos. Pocas veces son letales y a diferencia de carcinoma de células escamosas y el melanoma - el segundo y el tercer tipo más común de cáncer de piel, rara vez se propagan más allá de su sitio original.

La incidencia de este cáncer aumenta con la edad, y el 80% se producen en personas mayores de 60 años. ⁽⁶⁾

Son considerados factores de riesgo para desarrollar este tipo de cáncer: la exposición solar acumulada a lo largo de la vida y episodios ocasionales de exposición grave (generalmente causan quemaduras) que promueven el daño de la piel. Otros factores por sí solos o miembros pueden estar involucrados en la génesis de este tipo de tumor, tales como: el contacto con arsénico, la exposición a la radiación, la existencia de lesiones abiertas que no sanan, a condición de la existencia de enfermedades de la piel inflamatorias crónicas (úlceras crónicas) o cicatrices de quemaduras, infecciones, vacunas o incluso tatuajes. Caucásicos, pelo rubio / rojo y los ojos claros, los ancianos, las personas que trabajan o practican deportes al aire libre y la historia familiar de cáncer de piel (parientes de primer grado) son más propensos a este tipo de cáncer. Las lesiones son más frecuentes en las zonas expuestas del cuerpo, especialmente en la cara, las orejas, el cuello, el cuero cabelludo, los hombros y la espalda. ⁽⁷⁾

Carcinoma de células escamosas (CCE)

La CCE se presente como lesiones gruesas y escamosas ásperas persistentes,

que pueden sangrar si un trauma local. A menudo se asemejan a las verrugas, y, a veces, las lesiones se pueden abrir con bordes altos y crujientes. Los factores de riesgo implicados en el desarrollo de estos tumores son similares a la CCB, añadiendo a la historia de la presencia prevista de CCB, la historia familiar de xeroderma pigmentosa (hereditaria, aumento de la susceptibilidad a los rayos UV), albinismo, el sexo masculino y las personas de edad avanzada, especialmente después de los 70 años. ^(3,4)

Melanomas

Los signos, manchas oscuras y las verrugas cutáneas por lo general no causan daño local, más allá de la estética. Sin embargo, si estas lesiones deben alterar o aumentar en tamaño se debe sospechar melanoma maligno y la hipótesis debe ser considerado.

Son factores considerados de riesgo: fuerte historial familiar de melanoma, múltiples nevos benigno (> 100) y características atípicas, melanoma o un tumor de la piel no melanoma antes, inmunosupresión (transplantes, sida) ^(8,9), la sensibilidad al sol (ojos claro, piel blanca, cabello rubio / rojo), además de la exposición severa a los rayos UV, incluso casualmente. Alta incidencia de este tumor se ha observado en Australia y los EEUU, con una tasa intermedia y baja en América Latina, y las tasas de incidencia más bajas de Asia y África. ⁽¹⁰⁾

En países de alta incidencia de melanoma, no hay diferencia en el riesgo entre géneros o preponderancia del género masculino. ^(11,12)

Aunque los datos de incidencia de melanoma de piel en América Latina que provienen de los registros de cáncer de base poblacional son escasos, un estudio reciente muestra leve predominio en el sexo masculino. ⁽¹³⁾

El melanoma es más frecuente en personas de edad avanzada, pero en algunos países desarrollados puede surgir como el primer o segundo tumor más frecuente en adultos jóvenes. ⁽¹⁴⁾

Aunque no es el más común de los tumores de la piel a una alta morbilidad y mor-

talidad con mal pronóstico depende de la profundidad de la invasión tumoral, e incluso puede ser fatal. ⁽¹⁵⁾

El diagnóstico clínico de estas lesiones en la piel debe ser confirmada por biopsia y el análisis histopatológico posterior. La detección de una o más señales de advertencia (ABCDE) descrito a continuación, especialmente en las lesiones pigmentadas deben ser un recordatorio sobre la posibilidad de lesión de la piel es un melanoma, o aumento del riesgo de malignidad. ⁽³⁾ Criterios ABCDE - asimetría (A), a bordo del error (B), múltiples colores (C), de diámetro superior a 6 mm (D), Evolución o cambio de aspecto de la lesión (E)

El cáncer de piel y Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Estudios recientes describen un alto riesgo de CCE en individuos con EII en comparación con el grupo control. Metaanálisis reciente (2010) se detectó un mayor riesgo de CCE en la enfermedad de Crohn (DC). ⁽³⁾

En 2011, Singh et al describen alto riesgo de CCB en los individuos masculinos con DC, nunca expuestos a inmunosupresores (IS) (HR = 1,68 ; IC del 95%, 1:21-dos y treinta y cuatro), la misma no se produce en pacientes de sexo femenino con DC o los pacientes con colitis ulcerosa independiente del sexo. También muestra un aumento del riesgo de CCE en pacientes con colitis ulcerosa. ⁽¹⁶⁾

Resultados controvertidos se puede comprobar su riesgo de desarrollar melanoma. Reciente meta-análisis y revisión sistemática mostró que había un mayor riesgo de melanoma (37%) en los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa en comparación con la población general, especialmente en el período anterior a la introducción de terapia biológica en la EII (1940-1998). Sin embargo, esta asociación no se observó riesgo utilizando inmunosupresor, probablemente debido a que el uso de tiopurinas no se evaluó de forma rutinaria en el tiempo. ^(17,18)

La rutina y la creciente utilización de inmunosupresores (IS) y la terapia biológica, justifica la investigación que estos medi-

camentos podrían favorecer el desarrollo de neoplasias cutáneas. El uso del tiempo y la dosis utilizada parece influir en esta incidencia así como factores individuales como la edad de la persona, presencia de lesiones preexistentes cutáneas, la exposición al sol y la historia familiar de neoplasias cutáneas. Long et al ⁽¹⁸⁾ describen un aumento de 2 veces en el riesgo de desarrollar tumores de melanoma en individuos usuarios en comparación con los no usuarios, independientemente del tiempo de exposición, el mismo no ocurrió con la tasa de melanoma. Encaje no establecido este momento si el aumento del riesgo de tumores persiste después de la suspensión de tiopurinas ⁽¹⁹⁾

Los agentes anti-TNF aumentan el riesgo de cáncer de piel no melanoma (ajustado después de la estadística así como la comboterapia (IS asociado a anti-TNF) en pacientes con DC. ⁽²⁰⁾ Hasta el momento, no se puede establecer una asociación de mayor riesgo de melanoma debido al uso individual de anti-TNF.

PREVENCIÓN DE CÁNCER DE PIEL

La prevención del cáncer de piel puede obtenerse con medidas preventivas primarias y secundarias. Entre las medidas primarias incluyen:

1. El uso de protector solar > SPF 15 (ideal > 30 SPF) 30 minutos antes de salir de casa si está en uso de los SI y / o biológica;
2. Use sombrero, gafas de sol, ropa de protección;
3. No realice ningún tipo de bronceado artificial;
4. El uso de antioxidantes puede ser beneficioso, tales como el ácido ferúlico, el extracto de leucotomos Polipodium, vitamina C, vitamina E, polifenoles del té verde (en ensayos con seres humanos) ⁽²¹⁾

Las medidas preventivas secundarias deben ser realizadas en individuos principalmente en el uso de los SI, por ser auto-examen (2-3 meses) y el medio ambiente de luz blanca. El mismo se puede hacer anual-

mente por médico general, gastroenterólogo y dermatólogo. Importante examinar las áreas no expuestas y tomar fotografías de las lesiones para evaluar la progresión. Si un paciente con EII inmunodeprimido presenta lesión sospechosa de la piel esto debe ser referido a un dermatólogo. No hay pautas en la EII, por lo que las directrices que acompañan deben ser similares a las directrices de los pacientes de trasplante: evaluación dermatológica anual. ^(22,23)

TUMOR DE CERVICO-UTERINO

En la literatura se puede observar que las mujeres con EII tienen un mayor grado de displasia y frotis vaginal anormal (Pap) que la población general (5%). El cáncer de cuello uterino y de la neoplasia intraepitelial de cuello uterino invasivo (CIN) tienen como principal agente etiológico la infección crónica por el virus del papiloma humano (VPH). Acerca 15/40 subtipos son considerados oncogénicos (los tipos de VPH 16, 18, 45 y 31 y, especialmente, 16 y 18). El riesgo de desarrollar estos tumores parece ser mayor en las mujeres con EII no está relacionado directamente con la enfermedad subyacente. Sin embargo, una combinación de factores de riesgo puede estar presente, como con fumadores activos, mujeres < 20 años al momento del diagnóstico, la enfermedad extensa, exposición > 10 recetas de anticonceptivos orales, uso actual de anticonceptivos, la promiscuidad, enfermedades de transmisión sexual y nivel de educación más allá del uso de esteroides asociados con inmunosupresores. ^(24, 25, 26)

Las medidas preventivas para reducir el riesgo de cáncer de cuello uterino en pacientes con EII deben incluir: el control de los factores de riesgo; orientación familiar en la planificación familiar, evitando el uso prolongado de anticonceptivos orales combinaciones; la educación sexual dirigida a reducir la promiscuidad; la realización de citologías vaginales (prueba de Papanicolaou) en mujeres con EII, por lo menos anualmente; y joven e inmunocomprometidos deben realizarlo 2 veces en 1 año después del diagnóstico, y si los resultados son negativos, hacerlo anualmente.

Importante la recomendación de vacunación para HPV en mujeres de 9 hasta 26 años preferiblemente antes de iniciar la actividad sexual.

LINFOMAS

Los pacientes con EII tienen mayor riesgo de desarrollar enfermedades hematológicas malignas. Los pacientes con colitis ulcerosa tienen un mayor riesgo de desarrollar leucemia en comparación con la población en general, aunque el linfoma no Hodgkin es el más común en DC. ⁽¹⁹⁾

En la población general hay un mayor riesgo en individuos de sexo masculino y mayores. Sin embargo, en los pacientes con EII tratados con sólo o en combinación con agentes anti-TNF tiopurinas notado un aumento de 3 a 5 veces en el desarrollo de trastornos linfoproliferativos. El aumento del riesgo es similar en comparación con la monoterapia con tiopurinas o comboterapia. En el momento en que el riesgo no se establece linfoma utilizando anti TNF solo. ⁽²⁷⁾ Son considerados factores de riesgo la aparición temprana de la EII, la edad mayor de 65 años en el género masculino ⁽¹⁹⁾.

En 2005, una meta-análisis de estudios de cohortes demostró que el uso de tiopurinas se asoció con un mayor riesgo de linfoma (RR = 4,2), aunque no está claro si este aumento se asocia con la gravedad de la enfermedad y o el uso subyacente medicamento o una combinación de dos factores. ⁽²⁸⁾

Hay tres tipos de linfomas no Hodgkin relacionadas con EII, es decir, linfoma hepatoesplénico de células T (no relacionada con VEB (virus Epstein Barr inicialmente virus VEB negativo), la proliferación linfático después de la fase aguda de la VEB (VEB inicialmente negativo), trastorno linfoproliferativo después trasplantar cien pacientes de VEB positivo.

El linfoma de células T hepatoesplénico puede considerarse muy raro (<0.0001%), no está relacionado con el VEB, ocurre sobre todo en jóvenes (< 35 años), de sexo masculino, con tratamiento a largo plazo con solo tiopurinas o comboterapia (tiopu-

rinas y anti-TNF). Aunque su incidencia es 10 veces más pequeño que el trastorno linfoproliferativo post trasplante, son letales en la mayoría de los casos.

La linfoproliferación temprana después de la fase aguda de la infección por el VEB es muy rara (<0.001%) y se produce en varones jóvenes <35 años. Formas fatales pueden estar relacionadas con la respuesta inmunológica inapropiada para infección primaria por VEB.

El trastorno linfoproliferativo post trasplante es raro y ocurre en las personas mayores, con un predominio del sexo masculino utilizando tiopurinas por largo plazo.

Aunque no existen directrices sobre este tema, se pueden tomar algunas medidas preventivas, tales como ⁽²⁹⁾:

a) No hay pautas que sugieren la necesidad de evaluar las pruebas para la detección de VEB en pacientes varones que inician el uso de cualquier inmunosupresor. La determinación de la carga viral sistémica de VEB se debe hacer en la sospecha clínica de linfoma en pacientes con EII (fiebre de origen desconocido, o el síndrome hemofagocítico reciente linfadenopatía).

b) Preferir monoterapia con anti-TNF en pacientes varones jóvenes (<35 años) VEB negativo.

c) Evitar el uso comboterapia (AZA + anti-TNF) por un período más largo de 2 años en varones jóvenes con EII controlada.

A linfoproliferação precoce após fase aguda de infecção pelo HBV ocorre em indivíduos jovens masculinos com <35 anos, sendo raríssimo (<.001%); Formas fatais podem estar relacionadas a uma resposta imunológica inapropriada a infecção primária por EBV.

Publicar tipo linfoma trasplante es raro y ocurre en las personas mayores, con un predominio del sexo masculino utilizando tiopurinas para el largo plazo.

Aunque no existen directrices sobre este tema, se pueden tomar algunas medidas preventivas, tales como (29):

A) Se establece en las directrices europeas de las pruebas para la detección de VEB en pacientes varones que inician el uso de cualquier inmunosupresor. La determinación de la carga viral del VEB sistémica se debe hacer en la sospecha clínica de linfoma en pacientes con EII (fiebre de origen desconocido, o el síndrome hemofagocítico reciente linfadenopatía)

B) Prefiero monoterapia con anti - TNF en pacientes jóvenes del sexo masculino (<35 años) EBV negativo.

C) Evite el uso comboterapia (AZA + anti-TNF) para un período más largo de 2 años en varones jóvenes con EII controlada.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kappelman MD, Farkas DK, Long MD et al. Risk of cancer in patients with inflammatory bowel diseases: a nationwide population-based cohort study with 30 years of follow up evaluation. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:265-73.
2. Katsanos KH, Tatsioni A, Pedersen N et al. Cancer in inflammatory bowel disease 15 years after diagnosis in a population-based European Collaborative follow-up study. *J Crohns Colitis* 2011;5:430-42
3. Pedersen N, Duricova D, Elkjaer M, et al. Risk of extra-intestinal cancer in inflammatory bowel disease: meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol.* 2010; 105:1480–1487.
4. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wadja A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer* 2001 ;1(4):854-62
5. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002;146 (Suppl 61):1-6
6. Diffey BL, Langtry JA. Skin cancer and the ageing population. *Br J Dermatol* 2005;153:679-80.
7. Fernando Magro , Laurent Peyrin-Biroulet , Harry Sokol , Xavier Aldeger , Antonia Costa , Peter D. Higgins , Joel C. Joyce , Konstantinos H. Katsanos , Anthony Lopez, Teresa Mas de Xaxars , Elena Toader , Laurent Beaugerie. Extraintestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). *Journal of Crohns and Colitis* (2014):8,31-44
8. Jensen P, Hansen S, Molier B, Leivestad T, Pfeffer R, Geiran O, et al. Skin cancer in kidney and heart transplant recipients and different long-term immunosuppressive therapy regimens. *J Acad Dermatol* 1999;40:177-86.
9. Grulich AE, Wan X, Law MG, Coates M, Kaldor JM. Risk of cancer in people with AIDS. *AIDS* 1999;13:839-43.
10. de Vries E, Bray F, Coebergh JW, Cerroni L, Ruiters DJ, Elder DE, et al. Melanocytic tumours. In: LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasin A, editors. *Skin tumours*. Lyon: IARC Press; 2006. p. 49-120.
11. Coory M, Baade P, Aitken J, Smithers M, McLeod GRC, Ring I. Trends for in situ and invasive melanoma in Queensland, Australia, 1982-2002. *Cancer Causes Control* 2006; 17:21-7.
12. Linos E, Swetter SM, Cockburn MG, Colditz GA, Clarke CA. Increasing burden of melanoma in the United States. *J Invest Dermatol* 2009; 129:1666-74.
13. SORTINO-RACHOU, Ana Maria; CURADO, Maria Paula and CANCELA, Marianna de Camargo. Cutaneous melanoma in Latin America: a population-based descriptive study. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2011, vol.27, n.3 [cited 2015-03-01], pp. 565-572.
14. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Strom H, Ferlay J, Heanue M, et al. Cancer incidence in five continents - volume IX. <http://www-dep.iarc.fr> (accessed on 17/Aug/2008)
15. Breslow A, Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg* 1970;172:902-908.
16. Singh H, Nugent Z, Demers AA, et al. Increased risk of nonmelanoma skin cancers among individuals with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011; 141:1612–1620.
17. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Cancer risks in Crohn disease patient. *Ann Oncol* 2009:574-80.
18. Siddharth Singh, Sajjan Jiv Singh Nagpal, Mohammad H. Murad, Siddhant Yadav, Sunanda V. Kane, Darrell S. Pardi, Jayant A. Talwalkar, Edward V. Loftus Jr. Inflammatory Bowel Disease Is Associated With an Increased Risk of Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* , Volume 12 , Issue 2 , 210 – 218
19. ECCO Consensus guidelines on Malignancy in IBD (in press)

20. Long MD, Martin C, Pipkin CA, et al. Risk of melanoma and non-melanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2012; 143:390–399.
21. Wang SQ, Balagula Y, Osterwalder U. Photoprotection: a review of the current and future technologies. *Dermatol Ther*. 2010; 23:31–47.
22. Screening for skin cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement. *Ann Intern Med*. 2009; 150: 188–193.
23. Kasiske BL, Vazquez MA, Harmon WE, et al. Recommendations for the outpatient surveillance of renal transplant recipients. American Society of Transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2000; 11(suppl 15): S1–S86.
24. Kane S, Khatibi B, Reddy D: Higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008;103:631-636.
25. Bhatia J, Bratcher J, Kprelitz B et al. Abnormalities of uterine cervix in women with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2006; 12:6167-6171
26. Kane S. Abnormal Pap Smears in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:1158-1160.
27. Beaugerie L1, Brousse N, Bouvier AM, Colombel JF, Lémann M, Cosnes J, Hébuterne X, Cortot A, Bouhnik Y, Gendre JP, Simon T, Maynadié M, Hermine O, Faivre J, Carrat F; CESAME Study Group.. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009. 37:4:1617-25
28. Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut*. 2005;54:1121–5.
29. Beaugerie L. Immunossuppression-related lymphomas and cancers in IBD: How can they be prevented. *Dig Dis* 2012;30:415-419

Adherencia al tratamiento en EII

Guillermo Veitia y Beatriz Pernaleté

Jefe del Servicio de Gastroenterología del Hospital Vargas de Caracas. Venezuela

Profesor de la Cátedra de Gastroenterología. Facultad de Medicina.

Universidad Central de Venezuela.

Director del Postgrado de Gastroenterología del Hospital Vargas de Caracas

Miembro fundador y coordinador del Grupo Venezolano EII.

INTRODUCCIÓN

Las metas del tratamiento en colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) han cambiado durante los últimos años, debido al aumento de conocimientos en el campo de éstas complejas y heterogéneas patologías, que ha llevado a conceptos como pirámide invertida, terapia precoz, acelerada y/o combinada, curación mucosa, remisión profunda, etc.

Debido a la repercusión en la calidad de vida de los pacientes -incluida las relaciones personales y laborales- aunque muchos de ellos pudieran estar satisfechos con los servicios de asistencia sanitaria, son necesarias mejoras en la rapidez del diagnóstico y en la comunicación entre los pacientes y los profesionales de salud. ⁽¹⁾

Es preciso un nuevo enfoque de tratamiento orientado al objetivo, con un aumento del monitoreo y un control más estricto de los síntomas y la inflamación. Para el alcance de estos objetivos es de suma importancia conocer y multiplicar en cada consulta, centro y equipo multidisciplinario de trabajo en enfermedad inflamatoria intestinal (EII), el significado relevante de la adherencia al tratamiento para que los pacientes y familiares conozcan plenamente la relación directa entre ésta y la mejoría que se busca alcanzar. La **adherencia al tratamiento es importante para el éxito del mismo**

¿QUÉ ES ADHERENCIA AL TRATAMIENTO?

Dicho término puede definirse como la participación activa e informada de los pacientes en las decisiones del tratamiento,

que tiene a su vez como efecto inmediato que el seguimiento de las medidas terapéuticas indicadas sea óptimo^(2,3). Usamos esta definición para referirnos al **grado de cumplimiento** por parte del paciente de la pauta de medicación tal y como ha sido prescrita por el especialista.

Una buena adherencia al tratamiento requiere el **compromiso del paciente** e implica que éste reciba todos los medicamentos en las dosis adecuadas y en el momento apropiado, para lo cual debe tener claramente todas las recomendaciones de su administración.

También es adherencia, cumplir de forma estricta cualquier consejo o recomendación realizada por el médico o el personal sanitario en relación con la dieta, los cuidados personales y el abandono de ciertos hábitos (tabáquicos, alcohólicos, etc.), con el fin de mejorar la salud del paciente. El concepto de adherencia involucra tanto al paciente como al médico, quienes colaboran para conseguir un objetivo común. Es importante también comprender que el término adhesión no se centra exclusivamente en el paciente ni en el médico que lo atiende, sino que implica en su definición a todo el personal involucrado en su cuidado, como el personal de enfermería que cada día está más implicado en el manejo de los pacientes con EII.

¿QUÉ FACTORES INFLUYEN EN LA ADHERENCIA?

La falta de adhesión es multidimensional y es influida por múltiples factores que es importante conocer. Se ha demostrado una relación directa entre el cumplimiento

del tratamiento, la eficacia del mismo y la evolución de la enfermedad. Por ello, es muy importante que los pacientes estén concientizados de la relevancia de su tratamiento, que conozcan bien los medicamentos que les han indicado y que se comprometan a recibirlos.

En algunos casos la **adherencia es mala de forma involuntaria**, por olvido de alguna toma o porque se han interpretado erróneamente las instrucciones que se han dado. En otros casos es **voluntaria** cuando está relacionada con la falta de confianza en la efectividad del medicamento o con el miedo a los efectos secundarios que pueda causar el mismo. Por ello, es necesario recordar que se debe comunicar al médico cualquier decisión relativa al tratamiento, ya que el diálogo y la exposición de dudas y temores, es esencial para la toma de las decisiones más adecuadas.

En las enfermedades crónicas, la adherencia al tratamiento y a los consejos médicos es baja. Diferentes estudios concluyen que entre el 50 y 70 % de los pacientes no siguen el tratamiento tal y como el médico se lo ha indicado. Un estudio español, con una muestra de 107 pacientes con EII, 63% de ellos con EC, reportó que 66% (2 de cada 3) afirmaron olvidar alguna toma de forma involuntaria y hasta un 27% reconocían ser poco conscientes en ocasiones de haber tomado la medicación. La falta voluntaria de adhesión solo fue reconocida por el 16 % de los encuestados.⁽⁴⁾

La adherencia al tratamiento a largo plazo en enfermedades crónicas en países desarrollados promedia 50% y es menor en países en desarrollo.⁽⁵⁾

Otro factor que condiciona de forma importante la adherencia, es el **apoyo de familiares**, amigos o cuidadores. Contar con personas de confianza garantiza que alguien pueda recordarle al paciente la toma de la medicación.

Asimismo el **llevar una vida con horarios de comida y sueño desordenados** puede conllevar un impacto negativo sobre la adherencia: el adoptar hábitos rutinarios evitará olvidos, que afecten el cumplimiento.⁽⁶⁾

El incumplimiento se puede relacionar con pérdida de eficacia del mismo o aparición precoz de recaídas, por lo que se hace necesario conocer los factores subjetivos del paciente que van a incidir en su apego a la medicación.

Con el objetivo principal de describir las creencias y las preocupaciones de los pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas en relación con su medicación, laboratorio Abbvie ha puesto en marcha el estudio ALIGN, acrónimo de “Estudio transversal multinacional para determinar las creencias específicas y generales de los pacientes en cuanto a la medicación y el cumplimiento de tratamientos sistémicos seleccionados para enfermedades inflamatorias crónicas (EIMI)”, en vías de publicación. Se trata de un estudio postautorización de tipo observacional, realizado en varios países. Según los coordinadores de este estudio, “el conocimiento de los factores que determinan la mala adherencia de los pacientes con este tipo de patologías permitirá diseñar las estrategias más adecuadas para interactuar de la mejor forma posible con ellos para conseguir un buen resultado Y ver además si estos factores son distintos entre pacientes con psoriasis, artritis reumatoide y enfermedad inflamatoria intestinal.⁽⁷⁾

Es conocido que el incumplimiento del tratamiento se relaciona con menor eficacia de la medicación, peor control de la enfermedad, más predisposición a presentar complicaciones y a un mayor coste económico. Es evidente, por tanto, que optimizar el cumplimiento del tratamiento conseguirá que los pacientes tengan menos síntomas, se sientan mejor, presenten menos complicaciones y no requieran otras medicaciones añadidas o intervenciones quirúrgicas por un control inadecuado de la enfermedad.

De acuerdo con los resultados “el plan terapéutico ha de ser una decisión compartida entre el médico y el paciente; por lo que las creencias de los pacientes sobre los tratamientos de las enfermedades crónicas juegan un papel decisivo a la hora de cumplir el régimen terapéutico establecido y esto, por tanto, influirá en la efectividad, en los

resultados y en los costes derivados de la enfermedad”. Este estudio determinará las creencias que tienen los pacientes sobre el tratamiento biológico anti factor de necrosis tumoral (anti-TNF) y los tratamientos sistémicos no biológicos (salicilatos, corticosteroides o inmunomoduladores).

Un paciente informado, mayor adherencia al tratamiento

El paciente debe contar con la mejor información posible sobre su enfermedad y todo lo relacionado con ella ya que, en ocasiones puede tener falsas creencias o miedos que se solucionan consultando al especialista. Cuando estos no cuentan con la información necesaria, tanto sobre su enfermedad como sobre los tratamientos, su mecanismo de acción, efectos secundarios y las consecuencias de no cumplir correctamente el tratamiento, la adherencia disminuye.

Es importante tener el conocimiento apropiado y ajustado a recomendaciones médicas establecidas basadas en evidencia clínica, para brindarles el mejor cuidado.⁽⁸⁾

La buena comunicación entre médico y paciente es la piedra angular de un manejo efectivo de la enfermedad. Tras el diagnóstico es probable que las personas con EII sientan una gran incertidumbre respecto a su futuro. Pueden estar preocupados por las repercusiones de la enfermedad y del tratamiento de la misma en su vida diaria, sus posibilidades de empleo, la capacidad de tener niños y la posterior necesidad de hospitalización y cirugía. Al comentar proactivamente estos tópicos con los pacientes que han sido diagnosticados recientemente, los médicos pueden comenzar a establecer una relación de confianza abierta y duradera.⁽⁹⁾

Una comunicación clara respecto a la relación riesgo/beneficio de otras estrategias de tratamiento y opciones terapéuticas alternativas es esencial en toda la relación de médico-paciente. Sin embargo, los médicos deben tener en cuenta los objetivos del tratamiento que son importantes para el paciente y, por tanto, la perspectiva desde la que este evaluará el balance de riesgo/beneficio puede diferir de la suya propia (Cuadro 1)

Cuadro 1. Manejo de la enfermedad de Crohn: Prioridades del médico y del paciente	
MÉDICO (perspectivas a más largo plazo)	PACIENTE (Perspectivas a corto plazo)
Evitar la cirugía (usarla como último recurso)	Reducir al mínimo los síntomas
Inducir una remisión rápida con efectos secundarios aceptables	Reducir al mínimo los efectos secundarios de la medicación
Modificar la evolución natural de la enfermedad (evitar las complicaciones)	Tener la oportunidad de comentar las ansiedades con el médico
Evitar la toxicidad de los esteroides	Tener la oportunidad de abordar preguntas relacionadas (fatiga, sexualidad, alteraciones estéticas, fertilidad, incertidumbres)

Fuente: What do changes in inflammatory bowel disease management mean for our patients? J Crohn's Colitis 2012;6:S243-9

Para facilitar el encuentro de estas dos perspectivas, el médico debe comunicar claramente el fundamento de un plan de tratamiento a largo plazo. La repercusión que tiene la progresión de la enfermedad es un elemento importante de la comunicación relativa al riesgo, y puede comentarse junto con otros tópicos como la dependencia de esteroides, los eventos adversos frecuentes o inusuales asociados a los tratamientos específicos y las posibles complicaciones de la cirugía. Los posibles riesgos del “infratamiento” (desarrollo de complicaciones, necesidad de cirugía y problemas nutricionales). De-

ben balancearse cuidadosamente con los del “sobretreatmento” (toxicidad inducida por medicamentos anti TNF con posible repercusión en la calidad de vida).⁽¹⁰⁻¹¹⁾

Una información adecuada, abierta sobre la posible toxicidad relacionada con la medicación es crucial para construir una relación de confianza, evitar que los pacientes utilicen internet o los testimonios de otros pacientes como única fuente de referencia. Esto puede formar parte de una conversación y educación sanitaria más amplia sobre aspectos importantes de los tratamientos (cuadro 2).^(12,13)

Cuadro 2. Principales diferencias entre la comunicación convencional y la motivacional

Convencional	Motivacional
Plantea que el paciente tiene un problema y es necesario un cambio	Pretende comprender el marco de referencia del paciente, en especial a través de la escucha reflexiva
Aporta una recomendación directa o prescribe soluciones para el problema sin el permiso del paciente o sin alentarle activamente para que tome sus propias decisiones.	Expresa aceptación y afirmación
Utiliza una postura de autoridad/experto, dejando al paciente en un papel pasivo	Provoca y refuerza selectivamente las afirmaciones automotivacionales del propio paciente, las expresiones de reconocimiento del problema, las preocupaciones, el deseo y la voluntad de cambio y la capacidad de realizarlo
Lleva la mayor parte de la conversación o actúa como un sistema de aporte de información unidireccional	Realiza un seguimiento del grado de disposición al cambio que tiene el paciente y asegura que no se genere resistencia adelantándose al paciente
Impone una etiqueta diagnóstica	Afirma la libertad de elección y la autodirección del paciente

Fuente: : What do changes in inflammatory bowel disease management mean for our patients? J Crohn's Colitis 2012;6:S243-9NF.

Uno de los principales motivos de preocupación es el riesgo de infección, el cual puede reducirse al mínimo mediante una discusión detallada con el paciente para determinar si hay algún antecedente, el riesgo de tuberculosis latente o activa, el estado de vacunación contra la hepatitis

B, los antecedentes de viajes y los planes de viajes futuros y mediante la vacunación apropiada. También es importante comentar con el paciente la necesidad de consultar a su médico y posponer la medicación anti TNF, si aparecen fiebre, síntomas o signos de proceso infeccioso.

Hay otros aspectos de la EII y su tratamiento que deben comentarse también. La fatiga, las preocupaciones estéticas, los problemas sexuales y las complicaciones, como la osteopatía metabólica, ya que son frecuentes en los pacientes, pero regularmente no son tenidas en cuenta.^(14, 15)

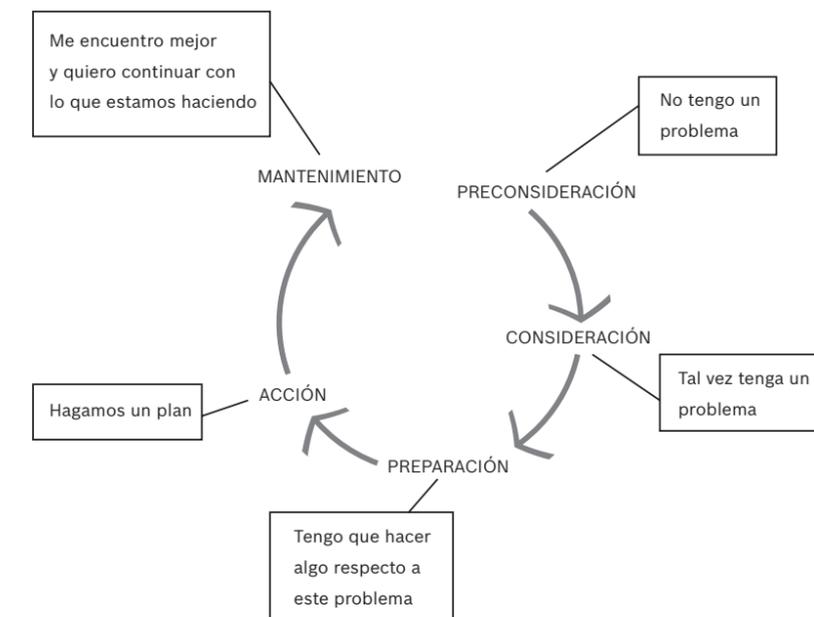
Mejorar la comunicación para motivar a los pacientes

La comunicación motivacional es una técnica para mejorar el diálogo y la colaboración entre los profesionales de la salud y pacientes. Engloba un enfoque centrado en el enfermo para identificar los pensamientos y conductas que pueden interferir en el manejo óptimo de la patología. (cuadro 2)⁽¹⁶⁾ El objetivo último es involucrar y motivar al afectado para que pase a ser un colaborador en su propia asistencia sanitaria, que logre una mejor adherencia al tratamiento y una respuesta óptima.⁽¹⁷⁾

En la conversación sobre la relación riesgo/beneficio, este enfoque puede ser útil para abordar las preocupaciones y expectativas de los pacientes acerca de una estrategia de tratamiento o manejo propuesta, permitiendo la toma de las decisiones apropiadas. Algunos pacientes con EII mues-

tran resistencia a un enfoque intensivo del manejo de la enfermedad y a instauración de un tratamiento con agentes biológicos (anti TNF) a pesar de presentar síntomas severos y/o de tener un riesgo elevado de progresión de la enfermedad. El modelo transteórico de cambio de conducta está bien validado y se ha utilizado en diversas enfermedades^(18,19) para fomentar la modificación del comportamiento como un proceso progresivo a lo largo de una serie de etapas voluntarias, examina de qué manera toman los pacientes las decisiones a lo largo del tiempo, y proporciona un marco de referencia útil para ayudar a los pacientes a identificar y abordar la ambivalencia acerca de los cambios en las ideas o comportamientos mal adaptados (FIG. 2). El gastroenterólogo pueden ayudar a los pacientes en la etapa de “preconsideración” (cuando no están todavía dispuestos a hacer el cambio) construyendo la confianza y alentando un diálogo abierto sobre las dudas que tengan. En la etapa de consideración (preparación para el cambio) los pacientes experimentan sentimientos contradictorios asociados a un conocimiento creciente de los riesgos y complicaciones asociados a la enfermedad, y aquí el médico puede ser útil para “inclinarse la balanza

FIG. 2. Etapas del cambio en la conducta de salud



Fuente: What do changes in inflammatory bowel disease management mean for our patients? J Crohn's Colitis 2012;6:S243-9NF.

de la decisión”, promoviendo la discusión sobre los pros y los contras de las estrategias de manejo o tratamiento concretas, al tiempo que resalta la decisión y responsabilidad del paciente.

La resistencia al cambio de los pacientes puede adoptar la forma de discutir, interrumpir, negar o ignorar la comunicación con el equipo médico⁽²⁰⁾. Los médicos que practican la comunicación motivacional evitan contestar a la discusión y, en vez de ello, responden sin resistencia, repitiendo la declaración del paciente en una forma neutra. Con ello se reconoce lo que el paciente ha dicho y se puede provocar una respuesta diferente. Es importante además, introducir en los pacientes una sensación de auto-eficacia, luego de haberlo “empoderado” con la capacitación sobre su problema de salud, ya que se sabe que la creencia en la posibilidad de cambio es un factor motivador importante. Por ejemplo, para comunicar una expectativa positiva a un paciente con EC que desea dejar de fumar, el médico puede apuntar que si han tenido éxito en la reducción del consumo han mostrado ya la capacidad de avanzar hacia el objetivo del abandono completo. Este tipo de refuerzo positivo puede ser útil para provocar otras conductas de salud deseables. La comunicación motivacional pretende ayudar al paciente a describir la discrepancia entre su vida con la enfermedad activa y su vida con la enfermedad en remisión.

Papel del Equipo Multidisciplinario EII.

El manejo de los pacientes con EII es un trabajo de equipo; gastroenterólogos, psicólogos, cirujanos, dermatólogos, reumatólogos, radiólogos, patólogos, nutricionistas y enfermeras quienes desempeñan un papel relevante en la creación de la relación de confianza. Los centros que tratan la EII pueden hacer mucho por facilitar una comunicación efectiva entre los pacientes y el equipo multidisciplinario.

Las personas con CU y EC necesitan una atención rápida, flexible y completa, que considere sus necesidades físicas, emocionales, sociales y laborales. Por ello, en muchos hospitales se han creado Unidades de Atención Integral en EII.

El papel de la Enfermería especializada es muy variado y las funciones que desempeña su personal son muy distintas, dependiendo de cada centro hospitalario. Por ello y con el objetivo de integrar todas estas funciones, estandarizar criterios y definir el papel de la enfermería, se creó en España el Grupo Enfermero de Trabajo en Enfermedad Inflamatoria Intestinal (GETEII), experiencia que debemos multiplicar en los países latinoamericanos.

Proporcionar una línea de consulta directa por teléfono o por internet, los folletos y materiales educativos, las fuentes de información adicional, además de los grupos de apoyo a los pacientes, son tan solo algunas de las formas en las que puede mejorarse la accesibilidad y el intercambio de información.

Especialistas del Servicio de Digestivo del Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol han puesto en marcha www.educainflamatoria.com, una página web para pacientes con EII, que permite un abordaje multidisciplinario de su enfermedad. Una de las principales novedades de esta página es que a través de la telemedicina, los pacientes pueden mejorar su adherencia al tratamiento.

La retroalimentación ha sido muy positiva. El beneficio que más destacan quienes han utilizado educainflamatoria.com es la herramienta interactiva que les permite el diálogo con el médico sobre su enfermedad y tratamiento. Ello repercute enormemente en los pacientes, incrementando el conocimiento de su patología, mejorando los niveles de adherencia al tratamiento y su calidad de vida.

Adherencia al tratamiento a través de la telemedicina

La página permite que los pacientes puedan resolver desde su casa cualquier duda sobre el tratamiento de la EII utilizando las herramientas disponibles. De este modo, es posible optimizar la atención a los pacientes, ahorrando tiempo y recursos económicos.

Este servicio favorece principalmente a aquellos individuos que no pueden acudir

al médico especialista cada vez que tengan una pregunta acerca de su problema de salud y tratamiento, como puede ser el caso de las personas mayores, estudiantes y los que trabajen y no dispongan de un horario flexible para atender las dudas que pudieran tener de manera presencial.⁽²¹⁾

Consejos para mejorar el cumplimiento del tratamiento. Estrategias para favorecer la adherencia.

En www.educainflamatoria.com los profesionales médicos destacan la importancia de la adherencia al tratamiento para lograr el control estrecho de la enfermedad y obtener los mejores resultados en salud.

En este sentido, recuerda al paciente la importancia de estar concienciado con su tratamiento, que conozca bien los medicamentos recetados por su médico y que no se olvide de tomarlos. Entre las recomendaciones que incluye el portal:

Asegurarse de tener bien clara la información relativa al plan de tratamiento, donde aparezca el nombre de los medicamentos, cuando hay que tomarlos, así como las dosis adecuadas evitando errores (subtratar) al recibir dosis más bajas de las requeridas.

Simplificar la toma de los fármacos siempre que sea posible. En general, se aconseja tomar la medicación en una sola dosis, actitud que no disminuye la eficacia del medicamento e incrementa el cumplimiento.⁽²²⁾

Intentar hacer coincidir los horarios de toma de medicamentos con la realización de actividades diarias. Mantener una rutina regular puede ayudar a recordar cuándo tomar la medicación.

Preparar la medicación diaria o semanal en pastilleros ayudará a la planificación y permitirá llevar un registro fácil de si se ha tomado o no la medicación.

Usar la alarma del teléfono móvil para acordarse de tomar la medicación. En la actualidad están disponibles gran variedad de aplicaciones gratuitas para móviles, dirigidas específicamente a pacientes

y cuidadores que pueden facilitar la adherencia al tratamiento.

Los pacientes se involucran en el día a día con su enfermedad, participando de manera activa compartiendo sus experiencias o dudas cada vez que lo necesiten a través del correo electrónico y las redes sociales. Cada especialista responde a las preguntas formuladas a través del foro de la propia web de manera personalizada, pudiendo mantener su anonimato.

La combinación de diferentes medidas para favorecer la adherencia, suele ser la mejor estrategia para alcanzarla.

Es necesario hablar con el médico si aparecen efectos secundarios; ya que puede prescribir medicamentos para paliarlos o aconsejar sobre cómo manejarlos.

El paciente no debe sentirse mal ni culpable por olvidar alguna toma del tratamiento. Simplemente es aconsejable seguir los consejos mostrados anteriormente y comunicarle el olvido de la toma a su médico en la próxima consulta.

¿Cómo calcular la adherencia al tratamiento? Cuestionario de Morisky-Green

En la actualidad existen varios métodos para calcular la adherencia de los pacientes al tratamiento de su enfermedad, los cuales pueden clasificarse en métodos directos e indirectos. Los métodos directos, se basan en determinar los niveles de fármaco en sangre, orina o cualquier otro fluido, aunque su utilización en práctica clínica se ve limitado por su coste y laboriosidad.

Los métodos indirectos, basados en cuestionarios tipo “entrevista personalizada”, sencillos de utilizar y realizar, permiten su uso en la práctica habitual.

El cuestionario de adherencia al tratamiento de Morisky-Green, es uno de los más utilizados por su sencillez. Solamente es necesario responder con un “sí” o un “no” a una serie de 4 preguntas relacionadas con la toma de medicación^(23, 24)

Este método que está validado para diversas enfermedades crónicas, fue desarrollado originalmente por Morinsky, Green y Levine, para valorar el cumplimiento de la medicación en pacientes con hipertensión arterial. Desde que el test fue introducido se ha empleado en la valoración del cumplimiento terapéutico en diferentes enfermedades^(25,26). Consiste en formular 4 preguntas de contraste con respuesta

dicotómica sí/no que reflejan la conducta del enfermo respecto al cumplimiento. El paciente es considerado cumplidor si se responde de forma correcta las 4 preguntas, es decir: No/Sí/No/No.

Preguntas autoaplicadas de respuesta verdadero/falso dirigidas a explorar la adhesión al tratamiento.

1	¿Alguna vez he olvidado tomar la medicación?	Verdadero	Falso
2	Toma los medicamentos a las horas indicadas?	Verdadero	Falso
3	¿Alguna vez, por encontrarme mejor, he dejado de tomar la medicación?	Verdadero	Falso
4	¿Alguna vez he dejado de tomar la medicación porque me sentía peor?	Verdadero	Falso
Fuente	López San Román A, Bermejo F, Carrera E, Pérez-Abad M, Boixeda D. Adherence to treatment in inflammatory bowel disease. Rev Esp Enferm Dig 2005; 97: 249-257.		

Es importante ser consciente de que el cuestionario debe responderse acorde a la actitud de cada persona y nunca respondiendo en base a lo que se espera que sea la actitud adecuada o más idónea. Los resultados del cuestionario, pueden ayudar a valorar el grado de adherencia de una persona a un tratamiento concreto y en función del mismo, aportar algunas recomendaciones que permitan la mejora o el aumento de esta adherencia y en consecuencia la eficacia del tratamiento o el cambio del mismo.

Otras preguntas simples que pueden ser formuladas al paciente para explorar posibles factores modificadores de la adhesión, son las siguientes:

1. Las medicaciones son tóxicas
2. Las medicaciones son malas para mí
3. Mi enfermedad es mala para mí
4. Mi enfermedad me impide ser normal
5. Las medicaciones me ayudan a luchar contra mi enfermedad
6. Merece la pena arriesgarse a los efectos secundarios con tal de mejorar
7. Mi enfermedad es un castigo
8. Puedo vivir con mi enfermedad y ser más fuerte que ella
9. Confío en los tratamientos
10. Confío en mis médicos

11. Me siento muy mal tener una enfermedad crónica
12. Mi médico me entiende
13. Me considero bien informado en cuanto a la medicación que debo tomar
14. Me considero bien informado en cuanto a mi enfermedad

Fuente: López San Román A, Bermejo F, Carrera E, Pérez-Abad M, Boixeda D. Adherence to treatment in inflammatory bowel disease. Rev Esp Enferm Dig 2005; 97: 249-257.

En el estudio realizado por el Sistema nacional de salud español⁽²³⁾, a los pacientes que estaban tomando mesalazina o alguno de sus derivados se recogió una muestra de orina que fueron analizadas mediante inmunoanálisis de polaridad de fluorescencia (FPIA) para la determinación de salicilatos. Esta técnica se ha demostrado adecuada para la evaluación de la presencia en orina de ácido 5-aminisalicílico y sus metabolitos.⁽²⁷⁾

Con la finalidad de tener información de lo que ocurre en relación al cumplimiento de los pacientes en la consulta de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Servicio de Gastroenterología del Hospital Vargas de Caracas realizamos durante los meses febrero-marzo 2015, utilizando el cuestio-

nario de Morisky-Green, complementado con preguntas de interés para ampliar la investigación, un estudio con 42 pacientes con EII, 27 con CU y 15 con EC. De acuerdo a los resultados preliminares el 42,85% de los pacientes son adherentes al tratamiento, cifra ésta un poco más alta a lo reportado en la mayoría de los estudios que han desarrollado este tema.

Es de destacar que los resultados obtenidos dejan satisfacción a nuestro equipo EII al ver que el trabajo realizado desde hace 3 años está dando buen resultado; ya que, conscientes que el factor educativo es fundamental para lograr un cumplimiento, hemos venido realizando el Club del Paciente con EII cada 3 meses, donde aportamos información sobre la enfermedad y sus complicaciones, con participación además de psicólogos, nutricionistas y realización de actividades como risoterapia, yoga, bailoterapia, entre otras, sabiendo que es necesario mejorar de manera considerable el porcentaje de adherencia obtenido, para lo cual tenemos que extremar el programa de atención al paciente con EII con reuniones más frecuentes y consulta permanente a través de la página Web www.grupovenezolanoiei.org que estamos terminando de construir, donde se pueda responder de forma rápida las preguntas que los pacientes necesiten formular sin necesidad de ir a la consulta, ya que de esta forma se acerca la asistencia y apoyo que ellos requieren.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Daniel H, Jean-Frédéric Colombel, William J S. Cambiando el manejo de la enfermedad de Crohn: necesidad de nuevos objetivos e índices para prevenir la discapacidad y mejorar la calidad de vida. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2012; 652:S223-S268.
2. Sewitch MJ, Abrahamowicz M, Barkum A, et al. Patient non adherence to medication in inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1.535-44.
3. Dracup K, Baker DW, Dunbar SB, et al. Management of heart failure. Counseling, education and lifestyle modifications. *JAMA* 1994; 272: 1442-6.
4. Bermejo F, López San Román A, Algaba A, et al. Factors that modify therapy adherence in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2010; 4: 422-426.
5. Adherencia a los tratamientos a largo plazo. Pruebas para la acción. Organización Mundial de la Salud. 2004.
6. Fuster Sanjurjo L. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (CHUF). <http://www.educainflamatoria.com/consejos-para-mejorar-el-cumplimiento-del-tratamiento>.
7. Los pacientes mejor informados sobre su enfermedad obtienen más beneficio del tratamiento y una mayor adherencia. <http://www.consalud.es/seenews.php?id=4590>
8. Juliao Baños F. Calidad en el manejo de enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Col Gastroenterol* 2011; 26 (3): 211-220.
9. Ghosh S, D'Haens, Feagan B. What do changes in inflammatory bowel disease management mean for our patients?. *J Crohn's Colitis* 2012;6: S234-9.
10. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Colombel JF. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 289-97.
11. Conklin LS, Oliva-Hemker M. Nutritional considerations in pediatric inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4: 305-17.
12. Siegel CA, Marden SM, Persing SM, et al. Risk of lymphoma associated with combination anti-tumor necrosis factor and immunomodulator therapy for the treatment of Crohn's disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7: 874-81.
13. Herrinton LJ, Liu L, Weng X, et al. Role of thiopurine and anti-TNF therapy in lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2011; 106: 2146-53.
14. IMPACT: 2010-11 Crohn's and ulcerative colitis patient life impact survey. First full results: November 2011. (Accessed January 24, 2012 at <http://www.efca-solutions.net/impact/european.php>).
15. Cravo M, Guerrero CS, dos Santos PM. Risk factors for metabolic bone disease in Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 2117-24.
16. Miller WR, Rollnick S. Ten things that motivational interviewing is not. *Behav Cogn psychoth* 2009; 37:129-40.
17. Gance-Cleveland B. Motivational interviewing: improving patient education. *J Pediatr Health Care* 2007; 21: 81-8.
18. Prochaska JO, DiClemente CC. Toward a comprehensive Model of Change. In: Miller WR, Heather N, Eds. *Treating Addictive Behaviors: Processes of Change*. New York: Plenum Press, 1986: 3-27.
19. Prochaska JO, Velicer WF. The transtheoretical model of health behavior change. *Am J Health Promot* 1997;12:38-48.
20. Miller WR, Rollnick S. *Motivational interviewing: preparing people to change addictive behavior*. New York: Guilford Press, 1991.
21. www.educainflamatoria.com. Mayo 5, 2013.
22. Sicilia Aladrén Beatriz. Inflammatory bowel disease. Should aminosalicylates be administered in a single daily dose in ulcerative colitis? *Gastroenterología y Hepatología* 2008;31 (06) doi:10.1157/13123610.
23. López San Román A, Bermejo F, Carrera E, et al. Adherence to treatment in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97:249-257.
24. Morinsky DE, Gren LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986; 24: 67-74.
25. Val Jiménez A, Amorós Vallesteros G, Martínez P. Estudio descriptivo del cumplimiento del tratamiento farmacológico antihipertensivo y validación del test de Morinsky y Green. *Aten Prim* 1992. 10; 767-70.
26. Davis NJ, Billet HH, Cohen HH. Impact of adherence, Knowledge, and quality of life on anticoagulation control. *Ann Pharmacother* 2005. 39: 632-6.
27. Shaw IS, Jobson BA, Silverman D, et al. Is your patient taking the medicine?. A simple Assay to measure compliance with 5-aminosalicylic acid-containing compounds. *Aliment Pharmacol Ther* 2002. 16: 2053-9.

Embarazo y Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Dra. Pamela Daffra y Prof. Dr. Juan A. De Paula

Médica gastroenteróloga integrante del Equipo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Servicio de Gastroenterología del Hospital Italiano de Buenos Aires

Médico Gastroenterólogo, Jefe del Servicio de Gastroenterología y Jefe del Equipo de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Servicio de Gastroenterología del Hospital Italiano de Buenos Aires. Profesor Asociado de Medicina del Instituto Universitario del Hospital Italiano de Buenos Aires. Ex presidente de la Sociedad Argentina de Gastroenterología.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) afectan con frecuencia a pacientes en edad reproductiva. Los aspectos relacionados a la fertilidad y a la reproducción son uno de los temas que más preocupan a este grupo de pacientes, especialmente a las mujeres ⁽¹⁾.

Hay estudios que demuestran que las mujeres tienen creencias que son contrarias a la evidencia médica y en consecuencia están expuestas a tomar decisiones desafortunadas con riesgo de eventos indeseables. Por ejemplo, frecuentemente las mujeres con EII eligen no tener hijos y, según diferentes comunicaciones, las principales causas de esta elección son el temor a que la medicación afecte al feto durante el embarazo y la contraindicación por parte del médico ⁽¹⁾. Por esto, es muy importante que todos los encargados de la salud de este grupo de pacientes reciban información y aborden este tema en la consulta para informar acerca de los verdaderos riesgos de las medicaciones, la influencia del embarazo sobre la enfermedad, la vía de parto a elegir y la decisión de la lactancia.

FERTILIDAD Y EII

Si bien globalmente los pacientes con EII son igualmente fértiles que la población general se sabe que tienen tasas de nacimiento más bajas y familias más pequeñas. Esto, como se indicó anteriormente, se debe a que tanto hombres como mujeres eligen con más frecuencia no tener hijos, lo cual pone de manifiesto el impor-

tante impacto que tiene la enfermedad a la hora de la planificación familiar ⁽²⁾.

En las pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) la fertilidad suele ser normal, aunque puede verse disminuida, sobre todo en pacientes con enfermedad activa y/o con múltiples cirugías previas ⁽³⁾.

En la Colitis Ulcerosa (CU) la tasa total de fertilidad es normal excepto en pacientes colectomizados con confección de reservorio ileoanal (RIA), quienes presentan un riesgo hasta tres veces mayor de infertilidad según diferentes reportes ⁽⁴⁾. Esto se debería a adherencias pélvicas postquirúrgicas y su consecuente oclusión tubaria. Dos estudios que evaluaron el impacto de la proctocolectomía con confección de RIA o ileostomía en la anatomía pélvica evidenciaron que el 50% de las pacientes presentaban obstrucción completa de las trompas de Falopio unilateral o bilateral. Este riesgo parece ser menor con la cirugía laparoscópica, aunque aún faltan estudios que lo confirmen.

Si bien los hombres con confección de RIA pueden tener potencialmente como consecuencia eyaculación retrógrada o trastornos eréctiles, diferentes estudios demuestran que no hay cambios significativos en la función sexual post quirúrgica ⁽⁵⁾.

Con respecto a la medicación para la EII y la fertilidad, se sabe que los hombres bajo tratamiento con sulfasalazina presentan alteraciones reversibles en el semen (oligospermia, disminución de la motilidad de los espermatozoides y alteraciones mor-

fológicas) e infertilidad en hasta un 60% de los casos ⁽⁶⁾. El mecanismo por el cual la sulfasalazina produce este efecto no es del todo conocido, pero se piensa que la sulfapiridina podría tener efectos sobre la maduración de los espermatozoides. Dicho efecto desaparece dos meses después de suspender la medicación o rotar a mesalazina.

Por otra parte, se sabe que la azatioprina no genera alteraciones en la calidad del espermatozoide ni produce infertilidad en hombres ⁽⁷⁾.

El Infliximab parecería alterar la calidad del semen disminuyendo la motilidad de los espermatozoides, como fue demostrado en un estudio con un pequeño número de pacientes. Sin embargo, se ha visto que su concentración aumenta luego de cada infusión ⁽⁸⁾. Todavía se desconoce cómo estos dos factores afectarían la fertilidad masculina.

EMBARAZO Y EII

Comportamiento de la enfermedad en el embarazo

El embarazo parecería tener un efecto beneficioso sobre la sintomatología de las EII, en especial cuando ocurre en remisión de la enfermedad.

En pacientes con EC cursando un embarazo existe un descenso pequeño pero significativo en el índice de Harvey Bradshaw comparado con la actividad de la enfer-

medad en el año precedente y siguiente ⁽⁹⁾. Esto se interpretó como debido, al menos en parte, a la disminución del consumo de tabaco durante el embarazo.

El estado de la enfermedad en la concepción es un factor importante en la evolución de la enfermedad. Las pacientes con enfermedad activa en la concepción generalmente cursan un embarazo con síntomas de su enfermedad, mientras que se puede esperar un curso asintomático en pacientes en remisión durante la concepción. En una cohorte con 10 años de seguimiento se observó que si la concepción ocurría en remisión el riesgo de brote era comparable al de una paciente no embarazada. En cambio cuando la concepción ocurría durante un período de actividad de la enfermedad, dos tercios de los pacientes recaían durante el embarazo ⁽³⁾.

Lamentablemente, los brotes de la enfermedad durante el embarazo, en especial en el primer trimestre se deben frecuentemente a la suspensión generalmente inadecuada del tratamiento de mantenimiento.

Tratamiento de la EII en el embarazo

La mayoría de los fármacos utilizados para el tratamiento de la EII, a excepción del metotrexato y la talidomida, no están asociados a un incremento del riesgo de malformaciones congénitas o efectos adversos sobre el feto y, en consecuencia, se acepta su utilización en el embarazo, tal

Tabla 1: Seguridad de las drogas utilizadas en el embarazo(10)

Seguras	Probablemente seguras	Contraindicadas
5-ASA*	Infliximab	Metotrexate
5-ASA* tópicos	Adalimumab	Talidomida
Sulfasalazina	Certolizumab	6-Tioguanina
Corticoides	Ciclosporina	
Azatioprina	Tacrolimus	
6-MP**	Budesonide	
	Metronidazol	
	Ciprofloxacina	

*5-aminosalicico

**6-mercaptopurina

como lo afirma la guía de la ECCO (European Crohn's and Colitis Organization) del 2010⁽¹⁰⁾. (Tabla 1).

Muchas pacientes embarazadas con EII abandonan el tratamiento por miedo a efectos adversos sobre la fertilidad o sobre el feto. Esto demuestra la importancia de informar adecuadamente a los pacientes con EII acerca de los beneficios y riesgos de un adecuado tratamiento previo a la concepción y durante el embarazo, y promover una comunicación fluida con los profesionales que estarán a cargo del manejo del futuro embarazo y del recién nacido para evitar dar información incongruente.

Aminosalicilatos

La sulfasalazina y en general todos los aminosalicilatos son considerados seguros (categoría B de la FDA). Series de casos, estudios poblacionales de cohorte y dos metanálisis demostraron que no existe riesgo aumentado de eventos adversos en el embarazo temprano (embarazo ectópico y abortos). Algunos trabajos demostraron un aumento en las tasas de parto prematuro, muerte fetal y bajo peso al nacer, sin embargo la actividad de la enfermedad durante el embarazo es un factor confundidor en estos trabajos. Tanto en estudios con animales como en humanos no se demostró efecto teratogénico. Solamente en el metanálisis de Cornish y col. Se observó un pequeño incremento en el riesgo de malformaciones congénitas, que se interpreta como resultante de la enfermedad por sí misma⁽¹¹⁾. Como la sulfasalazina interfiere con la absorción de folatos es recomendada su suplementación (2mg/d).

Corticoides

Todos los corticoides (categoría C de la FDA) atraviesan la placenta, pero son rápidamente convertidos a metabolitos menos activos por la enzima placentaria 11- hidroxigenasa y en consecuencia su concentración en sangre fetal es baja. La prednisona, la prednisolona y la metilprednisolona son metabolizadas más rápidamente y su concentración en el feto es menor que la dexametasona y la betametasona y, en consecuencia, son de elección en el embarazo. Aunque hay trabajos

que demostraron un riesgo aumentado de malformaciones orofaciales en madres que utilizaron corticoides en el primer trimestre de embarazo^(12, 13), este riesgo es pequeño y no ha sido confirmado en todos los trabajos⁽²⁰⁾.

Azatioprina (aza) y 6 mercaptopurina (6-mp)

Tanto la AZA como su metabolito 6-MP están todavía en la categoría D de la FDA, indicando que existe un riesgo sobre el feto. Esto se debe a un trabajo realizado en 1960, donde se observó un efecto teratogénico sobre ratones y conejos. Sin embargo hay múltiples series de casos y estudios de cohorte sobre embarazo en humanos que indican que no existe tal riesgo, y es por este motivo que 9 de 10 expertos utilizan AZA en el embarazo⁽¹⁴⁾.

El evento adverso más citado es el aumento de la tasa de abortos espontáneos, parto prematuro y bajo peso al nacer pero, nuevamente, esto parece responder más a la actividad de la enfermedad de base más que al uso de AZA o 6-MP⁽¹⁵⁾.

Es más, un estudio reciente de cohorte, multicéntrico, retrospectivo demostró que no sólo las tiopurinas no aumentan el riesgo de complicaciones durante el embarazo, sino que parecerían tener un efecto protector⁽¹⁶⁾.

Datos preliminares del registro prospectivo PIANO en mujeres embarazadas con EII expuestas a anti-TNF y tiopurinas sugieren que no hay asociación con el uso de inmunosupresores y anomalías congénitas, de crecimiento y de desarrollo en recién nacidos.

Ciclosporina

La ciclosporina (clase C de la FDA) es un fármaco ampliamente utilizado en pacientes en estado post trasplante y enfermedad injerto contra huésped y, por lo tanto, la gran mayoría de los datos derivan de estudios en estos pacientes. Un metanálisis con 410 embarazadas demostró que no existe un riesgo incrementado de malformaciones congénitas⁽¹⁷⁾. En el contexto de EII, la ciclosporina se ha utilizado en CU refractaria y ha demostrado ser segura y

efectiva. Si bien su uso debería ser considerado en los casos de colitis fulminante, algunos autores sugieren a los biológicos como primera opción en estos casos (clase B de la FDA), ya que son considerados más seguros y hay mayor evidencia en su uso en el embarazo⁽¹⁸⁾.

Metotrexato (mtx) y talidomida

Ambas drogas son teratogénicas (categoría X de la FDA) y están contraindicadas en el embarazo. Las pacientes en edad fértil que se encuentren bajo tratamiento con estos fármacos deben ser advertidas y aconsejadas sobre la necesidad absoluta del uso de métodos anticonceptivos para evitar el embarazo.

Aunque existen reportes de embarazos normales con el uso de MTX en el primer trimestre de embarazo, su utilización puede derivar en aborto, retraso del crecimiento intrauterino y malformaciones congénitas como defectos craneo encefálicos, falla en el cierre del tubo neural y anomalías del sistema nervioso central⁽¹⁹⁾. Los metabolitos intracelulares del MTX tienen una vida media larga y puede tomar hasta seis semanas en depurarse, por lo que debe suspenderse de 3 a 6 meses antes de detener el método anticonceptivo en las mujeres que buscan embarazo.

La Talidomida ha sido asociada a malformaciones mayores que incluyen ojos, oídos, defectos en el cierre del tubo neural con una mortalidad neonatal de hasta el 40%, por lo cual está absolutamente contraindicada en el embarazo.

Biológicos

- Anticuerpos anti factor de necrosis tumoral (anti-tnf)

Todos los anti-TNF disponibles en la actualidad están clasificados por la FDA como grupo B, indicando que no se han reportado efectos teratogénicos en animales, pero aún se requieren estudios controlados en humanos.

El TNF juega un rol importante en el embarazo, donde es producido por la placenta, interviene en el desarrollo del sistema inmune fetal en las etapas iniciales y probablemente protege al feto contra agentes

teratogénicos⁽²⁰⁾. A pesar de esto el tratamiento con Ac anti-TNF puede ser considerado seguro previo al embarazo y en las primeras etapas del mismo, ya que la IgG no atraviesa la placenta durante el primer trimestre y el transporte transplacentario ocurre hacia el final del segundo y en el tercer trimestre. En esta etapa es donde el feto adquiere la inmunidad materna hasta que su propio sistema inmune sea funcional⁽²¹⁾. El infliximab (IFX) y el adalimumab (ADA) son ac IgG1 monoclonales activamente transportados a través de la placenta, mientras que certolizumab es un fragmento Fab de la IgG1 que no tiene transporte transplacentario. Hay estudios animales que confirman este hecho, pero faltan estudios en humanos.

La transferencia de los Ac anti-TNF al feto durante el último trimestre del embarazo expone al neonato en los primeros meses de vida a un incremento en el riesgo de infecciones y una respuesta inadecuada a las vacunas, sobre todo con vacunas de gérmenes vivos, como BCG, rotavirus y varicella zoster. Por esto está recomendado suspender el IFX y el ADA al comienzo del tercer trimestre y retrasar la vacunación por lo menos 6 meses luego del nacimiento⁽¹⁸⁾. Sin embargo, estudios recientes en pacientes con CU en remisión que suspendieron anti TNF a la semana 30 demostraron que todavía existían niveles tanto de IFX como de ADA en la sangre del cordón, por lo cual el tiempo en el cual se deberían suspender los anti TNF continúa en debate⁽²²⁾.

Numerosos estudios observacionales, registros y revisiones sistemáticas demostraron su seguridad en la utilización en el embarazo^(23, 24). El estudio PIANO no ha reportado incrementos en anomalías congénitas, alteraciones en el crecimiento y desarrollo de recién nacidos ni otras complicaciones recién nacidos de madres que recibieron biológicos.

- NATALIZUMAB

El natalizumab es un inhibidor α -4 integrina aprobado para el tratamiento de la EC en EEUU pero no en Europa, y está actualmente considerado categoría C de la FDA. Es un Ac humanizado IgG4 activamente transportado por la placenta en el

segundo y tercer trimestre, pero en menor cantidad que los AC IgG1. La experiencia con natalizumab en el contexto de EII es todavía limitada. Una serie de casos con 164 pacientes embarazadas expuestas a natalizumab en el primer trimestre del embarazo reveló que no tuvieron eventos adversos ⁽²¹⁾, pero al momento actual los datos disponibles no permiten una conclusión definitiva con respecto a su seguridad en el embarazo y la lactancia.

Antibióticos

El metronidazol (FDA clase B) y la ciprofloxacina (FDA clase C) son antibióticos frecuentemente utilizados para el tratamiento de la enfermedad perianal de la EC. Estudios animales con metronidazol demostraron efectos carcinogénicos y malformaciones orofaciales, pero esto no ha sido reproducido en humanos. Su utilización no se asoció a parto prematuro, bajo peso al nacer ni anomalías congénitas en un estudio con 2829 pacientes ⁽²⁵⁾.

Un metanálisis que evalúa el uso de ciprofloxacina durante el primer trimestre reveló que no hay riesgo de malformaciones mayores, abortos, partos pretérmino o bajo peso al nacer ⁽²⁶⁾. Sin embargo por el conocido efecto de la ciprofloxacina en el hueso y cartilago es que se recomienda evitar esta medicación durante el embarazo ⁽²⁷⁾.

PARTO, POST PARTO Y LACTANCIA

Parto

El tipo de parto en madres con EII debería seguir las necesidades obstétricas, sin embargo la decisión debería preferentemente tomarse en conjunto con gastroenterólogos y/o cirujanos coloproctólogos. La cesárea está recomendada en pacientes con enfermedad perianal o en casos de compromiso rectal. Aunque muchas veces se sugiere cesárea a todos los pacientes con EC, es razonable permitir el parto vaginal en mujeres con enfermedad quiescente o leve ⁽²⁸⁾. Debería evitarse en lo posible la episiotomía por el compromiso perianal posterior.

La continencia de los pacientes con RIA depende de tener una buena función esfinteriana, razón por la cual está indicada

la cesárea con el fin de proteger el esfínter y mantener el mejor funcionamiento del piso de la pelvis posible ⁽¹⁰⁾.

Riesgo post parto de recaída

Si bien hasta un tercio de las madres con EII experimentan una recaída en el puerperio, este riesgo no es significativamente mayor que aquel que presenta una paciente sin haber estado embarazada.

Por su parte, las pacientes con RIA tienen entre un 20 a un 30% de riesgo de desarrollar alteraciones de la función del reservorio (aumento de la frecuencia de las deposiciones o disminución de la continencia) en el tercer trimestre, pero afortunadamente esto en general se resuelve espontáneamente en el puerperio ⁽¹⁰⁾.

Lactancia

Muchas mujeres elijen no amamantar a sus hijos por temor a que la medicación los afecte, por indicación médica o por elección personal. Trabajos recientes indican que no existe mayor riesgo de recaída en mujeres que amamantan ⁽²⁹⁾.

Medicación y lactancia (tabla 2)

- **AMINOSALICILATOS:** La concentración que se excreta por la leche es mínima y por lo tanto es poco probable que exista riesgo de toxicidad. Esto se ha confirmado en estudios prospectivos ⁽³⁰⁾ y la ECCO define a los aminosalicilatos como drogas seguras durante la lactancia ⁽¹⁰⁾.

- **AZA Y 6-MP:** Sólo pequeñas proporciones de metabolitos de AZA y 6-MP se excretan en la leche y esto ocurre las primeras 4 horas posteriores a la toma. Por lo tanto algunos autores recomiendan sacar y descartar la leche de las primeras 4 horas posteriores a la toma ⁽¹⁸⁾. De todas maneras diferentes estudios demostraron que no existe más riesgo de infección en niños amamantados expuestos a tiopurinas.

- **METOTREXATO:** El Metorexato es excretado por la leche y por su efecto teratogénico está contraindicado tanto en el embarazo como en la lactancia.

- **CORTICOIDES:** Los corticoides se excretan por la leche en bajas concentraciones

y, al igual que las tiopurinas, su concentración es mayor las primeras 4 horas después de la toma, por lo que también está recomendado sacar y descartar la leche ⁽¹⁸⁾

- **ANTIBIÓTICOS:** Ninguna de estas drogas son consideradas apropiadas durante el período de lactancia ya que ambas son excretadas por la leche materna ⁽¹⁰⁾.

- **BIOLÓGICOS:** Estudios con muy pocas pacientes bajo tratamiento con IFX y ADA demostraron que no existe incremento en el riesgo de infecciones en los niños ya que sólo se excretan en pequeñas cantidades en la leche materna. Sin embargo los datos disponibles son muy escasos como para efectuar una recomendación, por lo que si bien trabajos más recientes avalan su uso

Tabla 1: Seguridad de las drogas utilizadas en el embarazo(10)

Seguras	Probablemente seguras	Seguridad desconocida	Contraindicadas
5-ASA*	Infliximab	Metronidazol	Metrotrexate
5-ASA*	Adalimumab	Ciprofloxacina	Talidomida
Sulfasalazina	Certolizumab	Budesonide	Ciclosporina
Corticoides***	Azatioprina		
	6- MP		
	Tacrólimus		

*5-aminosalicilo

**6-mercaptopurina

*** amamantar con 4 hs de retraso

en la lactancia ⁽¹⁸⁾, la ECCO sugiere que sea cuidadosamente discutido y en los lugares donde esté disponible considerar monitorear las drogas y los anticuerpos tanto en la leche como en los niños ⁽¹⁰⁾

RESUMEN Y CONCLUSIONES

En líneas generales la fertilidad no se encuentra comprometida excepto en las mujeres con RIA o con EC activa y en varones bajo tratamiento con sulfasalazina.

Es crucial destacar la importancia de buscar alcanzar la remisión antes de la concepción, para evitar eventos indeseables como partos pretérmino y bajo peso al nacer. Por otra parte, la mayoría de los fármacos pueden considerarse seguros en la utilización en el embarazo, a excepción de la talidomida y el metotrexato, lo cual debe ser extensamente discutido con los futuros padres. Se debe procurar suspender los biológicos al final del segundo trimestre.

Diferentes reportes demuestran que este tipo de temores y prejuicios, frecuentemente infundados, acarrear la toma de decisiones equivocadas.

Es muy importante que la información que se brinde sea acordada con el resto de los profesionales que estará a cargo del embarazo, del parto y del cuidado del recién nacido para evitar incongruencias que puedan acarrear dudas o conflictos innecesarios. También resulta crucial informar a los padres que los embarazos en personas normales tienen tasas no despreciables de complicaciones y/o malformaciones y que estas pueden ocurrir en su caso, independientemente de la existencia de su EII o la medicación.

Por todo esto resulta de vital importancia discutir con los pacientes con la debida anticipación sobre la posibilidad de un embarazo, para lo cual este tema debe ser abordado activamente en la consulta médica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mountifield R, Bampton P, Prosser R, et al. Fear and fertility in inflammatory bowel disease: a mismatch of perception and reality affects family planning decisions. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15:720-725
2. Vermeire S, Carbonnel F, Coulie PG, et al. Management of inflammatory bowel disease in pregnancy. *J Crohns Colitis*.6:811-823
3. Riis L, Vind I, Politi P, et al. Does pregnancy change the disease course? A study in a European cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1539-1545
4. Waljee A, Waljee J, Morris AM, et al. Threefold increased risk of infertility: a meta-analysis of infertility after ileal pouch anal anastomosis in ulcerative colitis. *Gut*. 2006;55:1575-1580
5. Davies RJ, O'Connor BI, Victor C, et al. A prospective evaluation of sexual function and quality of life after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:1032-1035
6. Toovey S, Hudson E, Hendry WF, et al. Sulphasalazine and male infertility: reversibility and possible mechanism. *Gut*. 1981;22:445-451
7. Dejaco C, Mittermaier C, Reinisch W, et al. Azathioprine treatment and male fertility in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2001;121:1048-1053
8. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, et al. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:395-399
9. Agret F, Cosnes J, Hassani Z, et al. Impact of pregnancy on the clinical activity of Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:509-513
10. van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*.4:493-510
11. Cornish J, Tan E, Teare J, et al. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut*. 2007;56:830-837
12. Moffatt DC, Bernstein CN. Drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnancy and the puerperium. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21:835-847
13. Carmichael SL, Shaw GM, Ma C, et al. Maternal corticosteroid use and orofacial clefts. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197:585 e581-587; discussion 683-584, e581-587
14. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Roblin X, et al. The use of azathioprine in Crohn's disease during pregnancy and in the post-operative setting: a worldwide survey of experts. *Aliment Pharmacol Ther*.33:707-713
15. Langagergaard V, Pedersen L, Gislum M, et al. Birth outcome in women treated with azathioprine or mercaptopurine during pregnancy: A Danish nationwide cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;25:73-81
16. Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF-alpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*.108:433-440
17. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, et al. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation*. 2001;71:1051-1055
18. Huang VW, Habal FM. From conception to delivery: managing the pregnant inflammatory bowel disease patient. *World J Gastroenterol*.20:3495-3506
19. Kozlowski RD, Steinbrunner JV, MacKenzie AH, et al. Outcome of first-trimester exposure to low-dose methotrexate in eight patients with rheumatic disease. *Am J Med*. 1990;88:589-592
20. Arsenescu R, Arsenescu V, de Villiers WJ. TNF-alpha and the development of the neonatal immune system: implications for inhibitor use in pregnancy. *Am J Gastroenterol*.106:559-562
21. Kane SV, Acquah LA. Placental transport of immunoglobulins: a clinical review for gastroenterologists who prescribe therapeutic monoclonal antibodies to women during conception and pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:228-233
22. Mahadevan U, Wolf DC, Dubinsky M, et al. Placental transfer of anti-tumor necrosis factor agents in pregnant patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*.11:286-292; quiz e224
23. Bortlik M, Machkova N, Duricova D, et al. Pregnancy and newborn outcome of mothers with inflammatory bowel diseases exposed to anti-TNF-alpha therapy during pregnancy: three-center study. *Scand J Gastroenterol*.48:951-958
24. Marchioni RM, Lichtenstein GR. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy and fetal risk: a systematic literature review. *World J Gastroenterol*.19:2591-2602
25. Koss CA, Baras DC, Lane SD, et al. Investigation of metronidazole use during pregnancy and adverse birth outcomes. *Antimicrob Agents Chemother*.56:4800-4805
26. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol*. 2006;107:1120-1138
27. Nielsen OH, Maxwell C, Hendel J. IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*.11:116-127
28. Alstead EM. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Postgrad Med J*. 2002;78:23-26
29. Moffatt DC, Ilnyckyj A, Bernstein CN. A population-based study of breastfeeding in inflammatory bowel disease: initiation, duration, and effect on disease in the postpartum period. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:2517-2523
30. Habal FM, Hui G, Greenberg GR. Oral 5-aminosalicylic acid for inflammatory bowel disease in pregnancy: safety and clinical course. *Gastroenterology*. 1993;105:1057-1060

Abordaje de la Diarrea Crónica Enfocada a Pacientes con Sospecha de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Dr. Rodolfo Cano Jiménez

Director de Investigación en Salud.

Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud y Hospitales de Alta Especialidad

Presidente del Colegio de Medicina Interna de México

INTRODUCCIÓN

Se define la diarrea como cualquier variación significativa de las características de las deposiciones, (de tres o más evacuaciones) respecto al hábito deposicional previo del paciente, tanto en lo que se refiere a un aumento del volumen o de la frecuencia de las heces, como a una disminución de su consistencia. Hay que distinguir la diarrea de la pseudodiarrea en la que existe un aumento de la frecuencia pero con heces sólidas. En la literatura médica norteamericana se define diarrea por el peso de las heces (mayor de 200 g/día). Sin embargo, esta definición no tiene en cuenta que personas con una elevada ingesta de fibra insoluble pueden presentar un peso de la deposición elevado de forma habitual (tan alto como 300 g/día), pero con una consistencia normal. Por el contrario, algunos sujetos que consultan por diarrea presentan un peso normal de las heces, pero con consistencia líquida. De forma arbitraria se considera que la diarrea es crónica cuando su duración es superior a las 4 semanas.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia exacta de la diarrea crónica es desconocida. De acuerdo con estadísticas de la OMS, la prevalencia en niños a nivel mundial es de 3 a 5%. En adultos, los datos son menos confiables, en adultos mayores se ha informado hasta de 14%. La amplia variabilidad de criterios en la definición y el subregistro de los servicios de salud en los diferentes países, especialmente en adultos, hace imposible estimar la prevalencia e incidencia de esta enfermedad. Basándose en la frecuencia aumentada de

las defecaciones como criterio diagnóstico (el criterio más ampliamente usado), la prevalencia de diarrea crónica en los Estados Unidos es aproximadamente 5%.

Las condiciones socioeconómicas y el nivel de los servicios sanitarios son factores que determinan la frecuencia de los casos de la enfermedad. En países desarrollados las enfermedades que más se asocian a diarrea crónica son el síndrome de intestino irritable, la enfermedad inflamatoria intestinal, las infecciones crónicas y la diarrea secretora idiopática. En los países en vías de desarrollo, las infecciones crónicas parasitarias, bacterianas y micobacterianas son las causas más comunes. También son frecuentes en estas zonas los trastornos funcionales digestivos y las enfermedades malabsortivas de diferente etiología.

ETIOLOGÍA

En los países desarrollados las causas más frecuentes son: síndrome de intestino irritable, enfermedad inflamatoria intestinal idiopática, síndrome de malabsorción, infecciones crónicas y diarrea secretora idiopática. En países subdesarrollados son más frecuentes las infecciones crónicas bacterianas, por micobacterias o parasitarias (Cuadro 1). En Occidente, la enfermedad celiaca es la enteropatía más común que afecta al intestino delgado, esta enfermedad se presenta en sujetos genéticamente predispuestos y es desencadenada por la ingesta de gluten, suele manifestarse principalmente por malabsorción. En México, la causa más común es la malabsorción de azúcares sin presencia de grasas en las heces.

CUADRO 1

CUADRO 1 Causas de diarrea crónica	
Intestino delgado	Enfermedad celiaca Enfermedad de Crohn Tuberculosis Sprue tropical Deficiencia de disacaridasas (lactasa) Sobrecrecimiento bacteriano Parasitosis (giardiasis, amibiasis) Malabsorción de ácidos biliares
Colon	Linfoma intestinal Enteritis post-radiación Amiloidosis
Páncreas	Enfermedad de Whipple Linfangiectasia intestinal
Sistema endocrino	Neoplasias (adenoma vellosa, linfoma, carcinoma) Colitis ulcerativa Enfermedad de Crohn Colitis microscópica (colagenosa, linfocítica)
Misceláneas	Diverticulitis Adenoma vellosa Pancreatitis crónica Fibrosis quística Carcinoma Tumores secretores: VIPoma, gastrinoma, somatostinoma Diabetes Hipertiroidismo Hiperparatiroidismo Enfermedad de Addison Tumores carcinoides Diarrea facticia Fármacos: teofilina, antibióticos, antiarrítmicos, antihipertensivos, antineoplásicos, antiinflamatorios no esteroideos, abuso de laxantes Alcohol Neuropatía autonómica Resección intestinal (síndrome de intestino corto) Trastornos funcionales: síndrome de intestino irritable, diarrea funcional Diarrea de brainerd (diarrea secretora epidémica) Vasculitis Clorhidrorrea congénita Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) e infecciones oportunistas Alergia alimentaria

Modificado de: Thomas PD, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea. 2nd edition. Gut 2003; 52: v1-v15.

Modificado de: American Gastroenterological Association Clinical Practice and Practice Economics Committee. AGA Technical Review on the Evaluation and Management of Chronic Diarrhea. Gastroenterology 1999; 116: 1464-1486.

EVALUACIÓN DE LA ENFERMEDAD DIARREICA CRÓNICA

La diarrea crónica puede ser originada por múltiples enfermedades y su estudio diagnóstico representa usualmente un gran reto para el médico debido a la amplia gama de posibilidades etiológicas y al enorme arsenal de pruebas diagnósticas disponibles, muchas de ellas costosas y con utilidad clínica incierta. El objetivo principal que el médico debe trazarse al iniciar el estudio clínico de un paciente con diarrea crónica es llegar al diagnóstico de la manera más rápida y barata posible. A pesar de la gran complejidad de este síndrome, en la mayoría de los casos es posible alcanzar el diagnóstico a través de la historia clínica, el examen físico, algunas pruebas de laboratorio básicas y exámenes endoscópicos y radiológicos específicos.

La elaboración detallada y completa de la historia clínica es el paso más importante de todos. Con un interrogatorio sistemático se pueden delimitar de una manera rápida las numerosas posibilidades diagnósticas a unas cuantas. El interrogatorio debe dirigirse hacia los siguientes aspectos: las características de la diarrea, la forma de inicio (súbito o progresivo), el patrón defecatorio (continuo o intermitente), el aspecto de las heces (grasosas, acuosas, sanguinolentas, etc), la presentación nocturna y la presencia de incontinencia fecal. Los factores epidemiológicos de riesgo como viajes a zonas rurales con

malas condiciones de higiene y consumo de agua potencialmente contaminada. El dolor abdominal es un síntoma importante, es frecuente en enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino irritable e isquemia intestinal y es raro en diarrea osmótica o secretora. La pérdida de peso cuando es marcada orienta a pensar en malabsorción generalizada, cáncer o isquemia mesentérica. El consumo de laxantes y otros medicamentos es una causa muy frecuente de diarrea crónica y debe ser considerado e interrogado con insistencia en todos los casos. Los antecedentes de radioterapia o cirugías abdominales son causas iatrogénicas de diarrea crónica que deben ser investigadas en la historia clínica. Finalmente, debe realizarse una revisión por sistemas dirigida hacia la búsqueda de enfermedades crónicas como diabetes, hipotiroidismo, alcoholismo, drogadicción, síndromes paraneoplásicos, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, enfermedades colágeno-vasculares y otros trastornos inmunes. En la Tabla 1 se presentan algunos de aspectos claves de la historia clínica que orientan el diagnóstico. En la FIG. 1 se presenta una propuesta de acercamiento diagnóstico básico para enfocar el diagnóstico inicial de un paciente con diarrea crónica.

Cerca de 25% de los casos la diarrea crónica son de muy difícil diagnóstico y puede ser necesario hospitalizar al paciente y realizar pruebas más especializadas y extensas.

FIG. 1

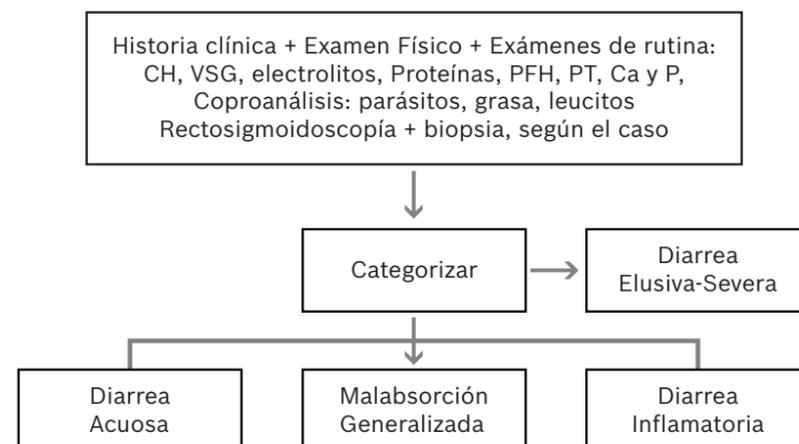


TABLA 1

Aspectos importantes del interrogatorio en la orientación diagnóstica de la diarrea crónica
<p>Inicio Abrupto: Infecciones, diarrea secretora idiopática Gradual: Diversas causas</p>
<p>Historia familiar Defectos absorptivos congénitos, EII, enfermedad celíaca, neoplasia endocrina múltiple</p>
<p>Historia dietaria Alimentos "libres de azúcar": ingestión de sorbitol, manitol. Consumo de leche cruda: diarrea de Brinerd Exposición a aguas contaminadas: Infección crónica bacteriana (ej. Aeromonas), giardiasis, cryptosporidiosis, diarrea de Brinerd</p>
<p>Historia de viajes Diarrea infecciosa, diarrea secretora crónica idiopática</p>
<p>Pérdida de peso Malabsorción, insuficiencia pancreática exocrina, neoplasia</p>
<p>Intervenciones terapéuticas Efectos secundarios de medicamentos; enteritis post radioterapia; estados postquirúrgicos; colitis pseudomembranosa inducida por antibióticos</p>
<p>Pacientes que buscan ganancia secundaria Consumo subrepticio de laxantes</p>
<p>Síntomas de enfermedad sistémica Hipotiroidismo, diabetes, vasculitis, tumores, enfermedad de Whipple, EII, tuberculosis, mastocitosis</p>
<p>Abuso de drogas IV, promiscuidad sexual Enfermedades relacionadas con HIV-SIDA</p>
<p>Marcadores clínicos de defectos inmunes HIV-SIDA, deficiencias de inmunoglobulinas</p>
<p>Dolor abdominal Insuficiencia vascular mesentérica, obstrucción, SII</p>
<p>Flatos excesivos Malabsorción de carbohidratos</p>
<p>Características de las heces Sanguinolentas; cáncer, EII Grasosas, lientéricas: malabsorción, maldigestión Color pálido: enfermedad celíaca, ausencia de bilis Diarrea nocturna: etiología orgánica, aleja la posibilidad de diarrea funcional.</p>

FISIOPATOLOGÍA Y MECANISMOS DE LA DIARREA

Mientras la diarrea aguda puede entenderse como una respuesta protectora frente a una variedad de agresiones intestinales (agentes infecciosos, toxinas, etc.), la diarrea crónica es siempre inadecuada y perjudicial. En general, la diarrea implica la existencia de una alteración en el transporte de agua en el intestino. Normalmente, el intestino delgado y el colon absorben

el 99% del líquido procedente no solo de la ingesta, sino de las secreciones endógenas salivares, gástricas, hepatobiliares y pancreáticas. Todo ello supone unos 10 litros de fluido al día. La reducción de la absorción de agua en tan solo un 1% de este volumen total, puede ser causa de diarrea.

El transporte de agua intestinal está regulado por mecanismos muy precisos. Éstos comprenden un sistema complejo de comunicación de mensajeros extra e

intracelulares que contribuyen a mantener el equilibrio hídrico en un amplio abanico de condiciones fisiológicas. Normalmente, en el intestino se produce tanto absorción como secreción de agua, aunque la primera es cuantitativamente superior.

La diarrea puede surgir tanto por una disminución de la absorción, como por un aumento de la secreción. Este tipo de diarrea debida a la alteración del transporte epitelial de electrolitos y agua se conoce como diarrea secretora, aunque normalmente es debida a una disminución de la absorción y no a un aumento neto de la secreción. Diversas enfermedades afectan el transporte hidroelectrolítico a través de una alteración de los sistemas reguladores, inducida por el efecto de mediadores de la inflamación, citoquinas, hormonas y toxinas. Todo ello justifica que la lista de condiciones clínicas asociadas a diarrea secretora sea muy amplia incluyendo la práctica totalidad de las entidades que conocemos como causa de diarrea crónica.

La otra causa principal de diarrea es la ingesta de sustancias no absorbibles y osmóticamente activas que retienen fluido dentro de la luz intestinal, reduciendo con ello la absorción de agua. Este tipo de diarrea se denomina diarrea osmótica. Los ejemplos más característicos son la ingestión de carbohidratos no absorbidos (por ej.: lactosa, fructosa, sorbitol), y la ingestión de laxantes a base de magnesio, fosfato o sulfato. La característica esencial de la diarrea osmótica es que desaparece con el ayuno o al evitar la ingesta de la sustancia que la provoca. Esta circunstancia se ha utilizado en clínica para diferenciar la diarrea osmótica de la secretora, que típicamente continua después del ayuno, aunque puede disminuir algo de volumen debido a la disminución de secreciones endógenas.

Aunque la clasificación de la diarrea en los subtipos mencionados es interesante desde un punto de vista fisiopatológico, esta diferenciación posee escasa aplicabilidad clínica. Una misma entidad es capaz de producir diarrea por múltiples mecanismos fisiopatológicos que comportan un aumento de secreción hidroelectrolítica y

de la motilidad intestinal, incluyendo los efectos de sustancias liberadas por las células neuroendocrinas (paracrinas), citoquinas liberadas por células inmunológicas activadas localmente o a distancia, péptidos y hormonas liberados de forma periférica y la propia actividad del sistema nervioso entérico. Estos moduladores pueden actuar además sobre más de un efector (función epitelial, contracción muscular, vías paracelulares, etc.) ocasionando alteraciones simultáneas en el transporte de iones, la motilidad o la permeabilidad mucosa. Por otro lado, en cualquiera de estas entidades que causan secreción cólica la diarrea puede verse agravada por la ingesta de sustancias osmóticas. Un ejemplo claro de este concepto es la propia enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (FIG. 1a-f), donde coexisten alteraciones de la motilidad, fenómenos exudativos debidos a la destrucción mucosa, el efecto de múltiples secretagogos liberados por las células inmunes sobre el enterocito, y el efecto de toxinas bacterianas sobre la función epitelial. Aunque la intolerancia a la lactosa no es más frecuente en la EII que en la población general (alrededor de un 40-50% de la población española presenta intolerancia a la lactosa), la frecuencia de los síntomas y su intensidad son mayores en los brotes de EII, ya que a todos los mecanismos descritos se suma la diarrea osmótica producida por la malabsorción de este carbohidrato. Otro ejemplo es la enfermedad celiaca donde la diarrea es secretora por disminución de absorción de agua y electrolitos, pero también, osmótica por la alteración de la absorción de carbohidratos (monosacáridos y disacáridos), y asimismo, se han descrito alteraciones de la motilidad gastrointestinal en esta enfermedad.

DIARREA INFLAMATORIA

La diarrea inflamatoria se caracteriza por presentar manifestaciones propias de inflamación de la mucosa intestinal y pérdida de proteínas. Síntomas como fiebre, dolor abdominal, pérdida de peso y malestar general son comunes. La enfermedad que mejor representa a este grupo es la enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn). Fre-

FIG. 1a - f

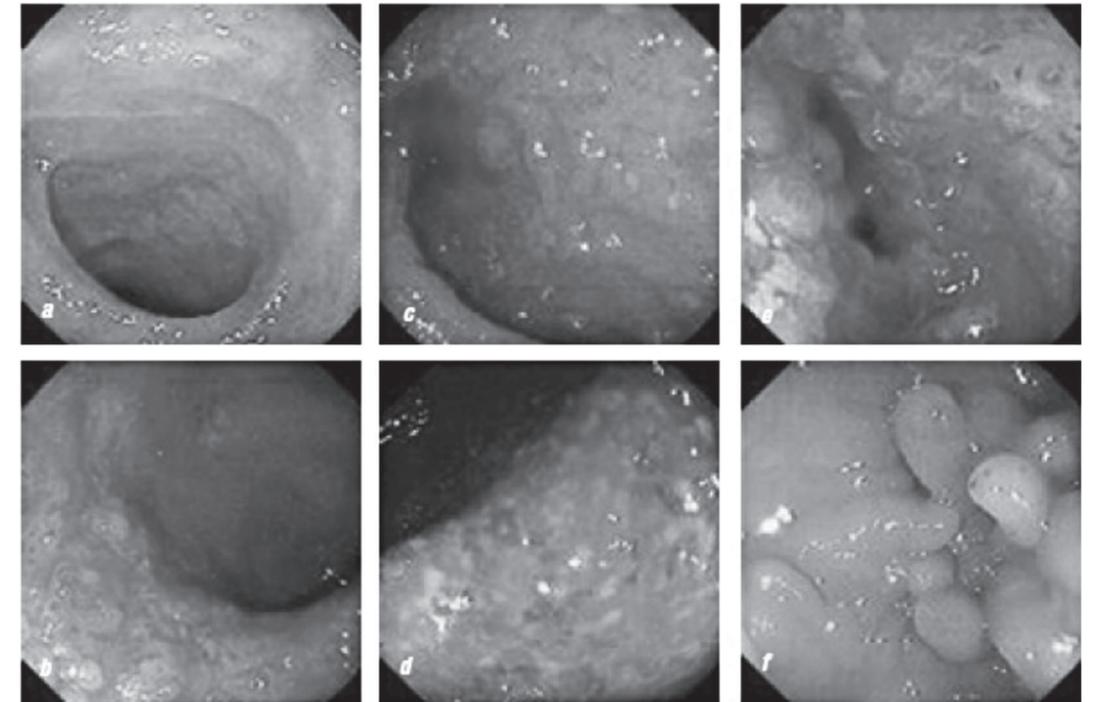


Figura 1 a-f a) Mucosa de intestino normal; b) colitis ulcerosa, brote moderado: úlceras superficiales; c) colitis ulcerosa, brote grave: afección continua de la mucosa, gran actividad inflamatoria; d) enfermedad de Crohn, brote moderado: edema y úlceras profundas; e) enfermedad de Crohn, brote grave: úlceras en sacabocados, superficie en empedrado; f) pseudopólipos en enfermedad de Crohn, brote severo. (Tomada de www.midspring.com/~dmmd Atlas of Gastrointestinal Endoscopy, a service of Atlanta South Gastroenterology, P.C.)

cuentemente, hay pérdida de proteínas debido a la disfunción e inflamación de la mucosa intestinal (enteropatía perdedora de proteínas) y esto lleva a los pacientes a presentar edema periférico ascitis y anasarca. La enfermedad puede ser limitada y escasa como en las proctitis, o muy severa, con hemorragia y dilatación tóxica del colon como sucede en la colitis ulcerativa fulminante. Hay diversos síntomas y signos que varían dependiendo del compromiso de otros órganos y sistemas. En la enfermedad inflamatoria intestinal, por ejemplo, es frecuente encontrar aftas orales, uveítis, artropatía, dermatitis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso y púrpura entre otros.

Las siguientes son algunas de las causas de diarrea crónica de tipo inflamatorio:

- Enfermedad inflamatoria intestinal (Colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn)

- Gastroenteritis eosinofílica
- Alergias alimentarias (leche y proteína de soya, comida de mar, huevos, nueces)
- Colitis microscópicas (colitis colágena y colitis linfocítica)
- Enterocolitis crónica por radioterapia
- Infecciones crónicas: TBC, histoplasmosis
- Enfermedad vascular mesentérica

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA EL ESTUDIO DE DIARREA INFLAMATORIA

Estudios en sangre

Como en cualquier otra condición inflamatoria, estos pacientes presentan habitualmente leucocitosis, eosinofilia y sedimentación globular elevada. La hipalbuminemia es un hallazgo frecuente cuando hay enteropatía perdedora de proteínas. Una clave clínica importante es que siempre que encontremos en un paciente proteínas bajas en sangre, anasarca y

ausencia de síndrome nefrótico, hay que pensar en enteropatía perdedora de proteínas.

Estudio de leucocitos en materia fecal

La presencia de leucocitos y sangre en el estudio coproscópico es indicativo de inflamación intestinal. Los resultados de esta prueba dependen mucho de la experiencia y habilidad del observador. La búsqueda de leucocitos de realizarse con azul de metileno y no con tinción de gram. Recientemente se ha desarrollado una prueba de aglutinación con látex para detectar lactoferrina, un constituyente molecular de los neutrófilos. Pero esta prueba ha sido usada en diarrea infecciosa aguda y no ha sido validada aún en pacientes con diarrea crónica.

Exámenes endoscópicos

La endoscopia superior con biopsia duodenal es de utilidad cuando se sospecha gastroenteritis eosinofílica. La colonoscopia total establece el diagnóstico de diferentes enfermedades inflamatorias del colon e íleon terminal como la colitis ulcerativa, la enfermedad de Crohn, las colitis microscópicas y diversas colitis infecciosas.

Exámenes radiológicos

El tránsito intestinal con bario permite la valoración del intestino delgado en su totalidad, el cual no es evaluable por los métodos endoscópicos convencionales. Algunas enfermedades como la enfermedad de Crohn, el linfoma intestinal y la enfermedad de Whipple pueden producir diarrea inflamatoria y limitar su compromiso al intestino delgado. Si la técnica es adecuada y realizada por un radiólogo y no por personal técnico, puede tener la misma eficiencia diagnóstica suministrando el bario por vía oral que a través de la sonda de enteroclis.

Cultivos fecales

El coprocultivo no es un estudio rutinario en pacientes inmunocompetentes con diarrea crónica ya que la infección bacteriana no es una causa frecuente de la misma. Sin embargo, al menos un coprocultivo puede ser un estudio razonable en pacientes con diarrea inflamatoria de causa no definida, especialmente para buscar *Aeromonas* o

Pseudomonas sp. La infección por estos gérmenes debe sospecharse si existe el antecedente de consumo de aguas no tratadas o contaminadas. En pacientes inmunodeficientes y ocasionalmente en inmunocompetentes los gérmenes causantes de diarrea aguda como *Campilobacter* o *Salmonella* pueden producir diarrea crónica. En esa población de pacientes el coprocultivo debe ser parte inicial del estudio diagnóstico.

El estudio de protozoarios como la *Giardia Lamblia* tiene valores predictivos no establecidos, por eso resulta de mayor utilidad la detección fecal de antígenos específicos de *Giardia* por método de la técnica de ELISA.

Pruebas para enteropatía perdedora de proteínas (EPP)

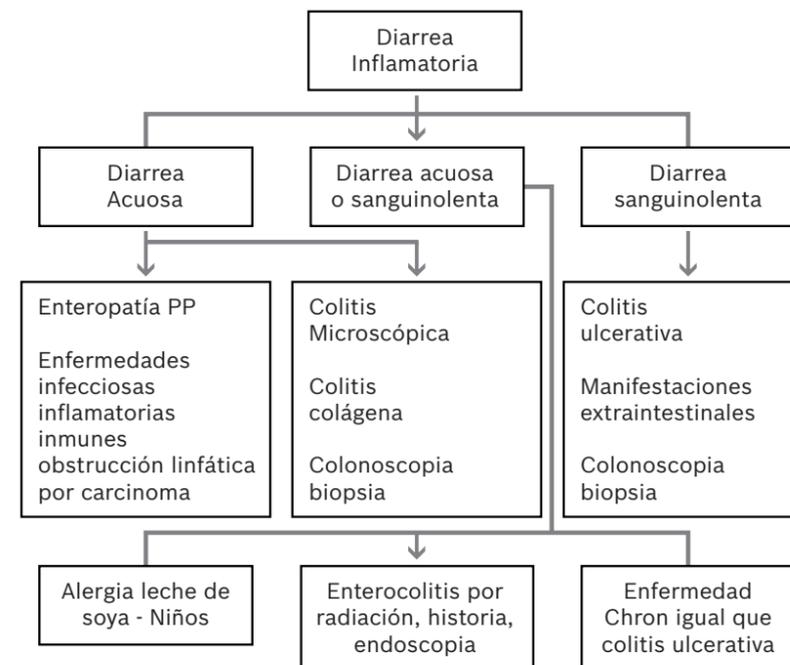
Tal como se mencionó anteriormente, la sospecha de EPP de establecerse siempre que nos encontremos con un paciente que tiene hipoalbuminemia y edemas en ausencia de síndrome nefrótico. Se han diseñado algunas pruebas específicas para evaluar esta pérdida, la mayoría disponible solo en pocos centros. La depuración fecal de alfa1-antitripsina se calcula de una forma similar a la depuración renal de inulina, mide la concentración de esta proteína tanto en plasma como en una muestra de materia fecal.

También han sido descritos otros métodos para evaluar la EPP, como la excreción fecal de albúmina e IgG marcadas con yodo radioactivo y administradas parenteralmente. La aplicación rutinaria de estos métodos no esta disponible. En la FIG.2 se presenta el esquema de estudio de la diarrea inflamatoria.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La EII incluye, al menos, tres formas de presentación clínica con una base fisiopatológica común a todas ellas: la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada (CI). La incidencia en España es de 8 casos/100.000 habitantes/año para la CU y de 5,5 casos/100.00 habitantes/año para la EC, similar a la media europea.

FIG. 2



Patogenia

La hipótesis más ampliamente aceptada apoya un mecanismo etiopatogénico multifactorial. La presencia de factores condicionantes para el desarrollo de la enfermedad requeriría además de otros factores precipitantes responsables de la activación de los mecanismos inflamatorios, donde el sistema inmune desempeña un papel primordial. En los diferentes estudios epidemiológicos se han implicado multitud de factores ambientales, genéticos y psicológicos.

Diagnóstico

Es primordial establecer la sospecha clínica ya que se calcula que transcurren entre 8 y 14 meses desde el comienzo de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad.

CLÍNICA

La EII es una enfermedad crónica, que evoluciona en brotes de duración e intensidad no predecibles. En los períodos de inactividad el paciente puede permanecer asintomático.

La diarrea es la manifestación más frecuente de la EII. Su duración suele ser su-

perior a 3 semanas y en ocasiones existen episodios previos. Puede ser diurna y nocturna, de consistencia blanda o líquida. La presencia de urgencia y tenesmo rectal es característica de la afección de la mucosa rectal y rectosigmoidea y se puede presentar tanto en la CU como en la EC. La rectorragia asociada orienta hacia el diagnóstico de CU (la EC suele cursar con diarrea sin sangre).

El dolor abdominal es un síntoma frecuente, sobre todo en la EC. Sus características dependen de la región afectada. En el caso de afección ileal se localiza en fosa ilíaca derecha y, en ocasiones, puede confundirse con un abdomen agudo. El dolor es más frecuente en las formas estenosantes, donde presenta características suboclusivas, acompañado de náuseas, vómitos y estreñimiento.

Cuando se afecta el colon el dolor es más sordo y se localiza en hipogastrio o en ambas fosas ilíacas. En ocasiones no está relacionado con un brote de actividad de la enfermedad y puede deberse a retención fecal o en el caso de una CU de larga evolución, en ausencia de datos de actividad, a una neoplasia estenosante

de colon. En pacientes en tratamiento con dosis altas de esteroides, el dolor puede ser de poca intensidad.

La fiebre puede aparecer durante un brote de actividad o reflejar la presencia de una complicación (abscesos, sobreinfección bacteriana o perforación intestinal). El tratamiento con esteroides puede enmascarar este síntoma.

La pérdida de peso es más frecuente en la EC. Es un dato importante en la EII de larga evolución por el riesgo de desarrollar neoplasias digestivas.

Las fístulas, sintomatología perianal y perineal pueden preceder a cualquiera de los síntomas anteriores en el caso de la EC. Fístulas con evolución tórpida o localización atípica deben hacernos sospechar una EC. La sintomatología depende de la localización: internas (enteroentéricas, enterovaginales, enterovesicales) y externas (enterocutáneas, perianales).

Recordemos que la sintomatología de la EII depende de la localización anatómica, la extensión de la enfermedad y el patrón clínico de ésta (inflamatorio [43%], fistulizante-perforante [37%], estenosante [20%]).

La EII puede presentar manifestaciones extraintestinales que afectan a múltiples órganos. Pueden preceder a la EII, cursar de forma paralela o ser independientes de la actividad inflamatoria del intestino.

Los hallazgos de la exploración física varían en función de la gravedad de los síntomas y en brotes leves la exploración puede ser rigurosamente normal.

Exploraciones complementarias en la analítica podemos encontrarnos anemia ferropénica, leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG) y de otros reactantes de fase aguda, así como datos sugestivos de deshidratación o desnutrición.

La colonoscopia permite la visualización directa de la mucosa intestinal y la toma de biopsias, siendo la prueba con mayor ren-

tabilidad diagnóstica. Ayuda en el diagnóstico diferencial entre CU y EC, determina la extensión de la enfermedad en muchos casos y permite el estudio histológico. La colonoscopia debe hacerse con precaución en caso de brotes graves de actividad. El tránsito intestinal baritado es útil para descartar afección del intestino delgado y valorar la presencia de estenosis y fístulas. La radiografía simple de abdomen puede orientarnos acerca de la extensión y gravedad de la EII (retención fecal, pérdida de haustras, etc.). Es muy útil en las complicaciones agudas como la obstrucción intestinal, megacolon tóxico y perforación intestinal.

El enema opaco es útil para demostrar la presencia de estenosis en el colon. Está contraindicado en caso de sospecha de megacolon tóxico o en brotes graves de actividad.

La tomografía axial computarizada (TAC) abdominal es útil si hay sospecha de abscesos y para la valoración de complicaciones extraintestinales. La gammagrafía abdominal con leucocitos marcados nos muestra de forma aproximada la extensión de la enfermedad en un brote agudo, con mejores resultados en el caso de CU. La ecografía abdominal y transanal valoran alteración en el grosor de la pared intestinal, fístulas, abscesos.

VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Se han propuesto diversos índices de actividad que puntúan tanto datos clínicos como analíticos. Se utilizan para cuantificar la gravedad de los brotes, seleccionar el tratamiento y evaluar la respuesta al mismo. En la EC los más utilizados son el Crohn's disease activity index (CDAI) y el índice de Van Hees y para la CU el índice de Truelove-Witts.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Thomas P, Forbes A, Green J, et al. Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea. 2nd edition. Gut 2003;52: v1-v15.
2. Carmona-Sánchez R. Diarrea crónica. Rev Gastroenterol Mex 2004; 69 (Supl 3): 95-97.
3. American Gastroenterological Association Clinical Practice and Practice Economics Committee. AGA Technical review on the evaluation and management of chronic Diarrhea. Gastroenterology 1999;116:1464-1486.
4. Farrell R, Kelly C. Celiac sprue. N Engl J Med 2002; 346 (3): 180-188.
5. Lomer M, Parkes G, Sanderson J. Review article: Lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. Alimentary Pharmacol Ther 2008;27(2):93-103.
6. Haque R, Huston C, Hughes M, Houpt E, Petri W. Amibiasis. N Engl J Med 2003;348:1565-73.
7. Santoyo R. Diarrea crónica. Rev Gastroenterol Mex 2006; 71 (Supl 1): 83-85.
8. Nightingale J, Woodward J, and on behalf of the Small Bowel and Nutrition Committee of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for management of patients with a short bowel. Gut 2006; 55: iv1-iv12.
9. Tangri V, Chande N. Microscopic colitis, an update. J Clin Gastroenterol 2009;43:293-296.
10. Kornbluth A, Sachar D. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 2010; 105: 501-523.
11. Lichtenstein G, Hanauer S, Sandborn W, and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Management of Crohn's disease in adults. Am J Gastroenterol 2009; 104: 465-483.
12. Green P, Cellier C. Celiac disease. N Engl J Med 2007;357:1731-43.
13. American Gastroenterological Association (AGA) Institute Technical Review on the Diagnosis and Management of Celiac Disease. Gastroenterology 2006;131:1981-2002.
14. Marmo R, Rotondano G, Piscopo R, Blanco M, Cipolletta L. Meta-analysis: capsule enteroscopy vs. Conventional modalities in diagnosis of small bowel diseases. Alimentary Pharmacol Ther 2005;22(7):595-604.
15. Conwell D, Banks P. Chronic pancreatitis. Curr Opin Gastroenterol. 2008;24(5):586-590.
16. Forsmark C. Chronic pancreatitis. En: Feldman M, Friedman L, Brandt L, editores. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease; pathophysiology, diagnosis, management. 8th Edition. Philadelphia: Saunders Elsevier 2006: 1271-1300.
17. Lauritano E, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Small intestinal bacterial overgrowth recurrence after antibiotic therapy. Am J Gastroenterol 2008;103(8):2031-2035.
18. Teo M, Chung S, Chitti L, et al. Small Bowel Bacterial Overgrowth is a common cause of chronic diarrhea. J Gastroenterol Hepatol. 2004;19(8): 904-909.
19. Ramage J, Davies A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. Gut 2005;54;iv1-iv16.
20. Powell D.W. Diagnostic approach to chronic Diarrhea. AGA postgraduate course volumen 2000;213 - 21.
21. Schiller LR, Sellin JH. Diarrhea. En: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management. Saunders-Elsevier. Philadelphia, 2010:211-32.
22. Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. Gastroenterology 1999;116:1464-86.
23. Schiller LR. Chronic diarrhea. Gastroenterology 2004;127:287-93

Intervención Nutricional en EII

Nallely Bueno Hernández¹, Jesús K. Yamamoto Furusho¹

¹Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología; Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga 15, Colonia Sección XVI, Tlalpan C.P.14000, México D.F.

INTRODUCCIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) es una entidad que abarca trastornos del tracto gastrointestinal caracterizados por inflamación crónica y recidivante que incluyen a la Enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerosa Crónica Idiopática (CUCI) [1,2]. Actualmente, gran parte de la patogénesis de la EII es desconocida, sin embargo, estudios describen que la combinación de factores ambientales como la dieta, susceptibilidad genética y una respuesta inmune anormal a la microbiota son las principales desencadenantes de la EC y la CUCI. [1,3,4]. Se ha reportado que el tratamiento base y la propia inflamación de la EII tiene efectos colaterales asociados a manifestaciones extra-intestinales como: osteoporosis, anemia, pérdida de peso y anorexia, entre otros [5]. Por otra parte el dolor abdominal y los episodios de diarrea, desencadenan que los pacientes eviten grupos de alimentos completos con el fin de limitar los síntomas, esto aunado a la pérdida de proteína secundaria

a las ulceraciones, ocasiona alteraciones importantes en el estado nutricional, por lo anterior el tratamiento oportuno puede evitar deficiencias, mejorar la calidad de vida, disminuir los episodios de desnutrición y la pérdida de peso [6].

Evaluación del estado nutricional en pacientes con EC y CUCI

Actualmente las guías de la Organización Mundial de Gastroenterología, establece que en el diagnóstico de pacientes con EII, se debe evaluar síntomas generales asociados al estado nutricional, esta evaluación consiste en establecer como criterio diagnóstico la pérdida del apetito y peso, así como una evaluación bioquímica del mismo a través de la valoración de los niveles de albúmina sérica, transferrina, prealbúmina, hemoglobina, hematocrito, proteínas totales y ferritina; sin embargo, es importante establecer que a través de una Valoración Global Subjetiva (VGS), se debe determinar el riesgo de malnutrición, asociado a la ingesta, los síntomas y la actividad de la enfermedad [7,8] (Tabla 1).

Tabla 1 Valoración Global Subjetiva en pacientes con EII [8]

Criterio	Bien nutrido	Malnutrición moderada	Malnutrición grave
Pérdida de peso (últimos 6 meses)	< 5%	5-10 %	>10 %
Ingesta dietética	Cubre requerimiento	Cubre 70 – 90 %	Cubre < 70%
Síntomas	No	Intermitente	Todo el tiempo
Capacidad	Normal	Reducida	Nula
Funcionalidad	Remisión	Intermitente	Agudo

Por otra parte, existe un subgrupo de pacientes que suelen presentar deficiencias nutricionales específicas asociadas al tratamiento farmacológico, las pérdidas intestinales, malabsorción y estrés metabólico asociadas a la actividad, así como también deficiencias ocasionadas por restricciones dietéticas. Dentro de las defi-

ciencias específicas en estos pacientes se debe buscar y tratar de forma dirigida debido a la frecuencia con la que se presentan, suelen ser deficiencias de ácido fólico, vitamina D, calcio, vitamina B12, zinc, magnesio, potasio y vitamina B6 como se muestran en la Tabla 2 [9-11].

Tabla 2 Deficiencias nutrimentales más frecuentes en pacientes con EII

Deficiencia	Causa	Consecuencia
Albúmina	Malabsorción Hipermetabolismo	Desnutrición Anemia
Hierro	Hemorragias Citocinas proinflamatorias	Anemia
Ácido fólico	Medicamentos (azatioprina, metotrexate, sulfasalazina)	Anemia Cáncer
Vitamina D	Ileítis Malabsorción	Malabsorción de calcio Osteoporosis
Calcio	Malabsorción	Osteoporosis
Vitamina B12	Resección intestinal (ileal)	Anemia Hiperhomocisteinemia
Vitamina B6	Resección intestinal (ileal)	Aumento del estrés oxidativo
Electrolitos (zinc, magnesio y potasio)	Diarrea	

CAMBIOS METABÓLICOS DURANTE

LA ACTIVIDAD DE LA EII

La evidencia reciente acerca de los estudios genéticos e inmunológicos en la EII, sugiere que el metabolismo y la inflamación son procesos estrechamente vinculados que se regulan entre sí, es por eso la importancia de evaluar que macronutrientes no se absorben correctamente y cambiarlos o suplementarlos en la dieta [12, 13,14].

Metabolismo de Proteínas

El balance entre especies bacterianas lumenales de protección y comensales, se pierde por los cambios metabólicos causados por el aumento de la permeabilidad de la mucosa, la producción insuficiente de la mucosa, el desbalance de la microbiota y el huésped. Por otra parte, la fosfatasa alcalina es un factor responsable

de la defensa de la mucosa y de remover los grupos fosfatos a partir de varios tipos de moléculas como nucleótidos, proteínas y alcaloides, lo que regula la absorción de nutrientes y la eliminación de metabolitos; en consecuencia este proceso en los pacientes con EII podría estar alterado [14], ya que se ha visto que algunos metabolitos de proteínas como la alantoína, triptófano, lactato y carnitina, se encuentran elevados en orina, esta manifestación se atribuye a la baja metabolización de la enzima [15]. Evaluar un perfil metabólico en pacientes con EII podría ser una herramienta poderosa para identificar inflamación intestinal y explorar la patogénesis de la EII [5,15].

Metabolismo de Hidratos de Carbono

Existe evidencia experimental que apoya la hipótesis de que los fructo-oligosacáridos incrementan la flora intestinal y modulan la inflamación intestinal crónica [16], específicamente, la inulina y la oligofructosa

podrían mitigar las lesiones inflamatorias intestinales en EC, CUCI y pouchitis [17]. Por otra parte la microbiota desempeña un papel importante en el mantenimiento del bienestar integral del intestino, debido a que es coadyuvante de la digestión de los compuestos de la dieta, la síntesis de vitaminas, regulación de IL-6, mejora de la permeabilidad intestinal y resistencia contra la colonización de microorganismos patógenos [18, 19], el tratamiento con probióticos o el trasplante de flora no patogénica, implican estrategias terapéuticas nuevas y prometedoras sin embargo, hasta el momento no hay estudios suficientes que sustenten de forma clara su uso en la EII [13, 20-23].

Metabolismo de Ácidos grasos

La evidencia actual en estudios genéticos e inmunológicos, sugiere que el metabolismo de ácidos grasos y la inflamación se encuentran estrechamente ligados. Los lípidos microbianos desempeñan un papel clave en la regulación de la inflamación mediante diversas vías (ligandos de receptores nucleares, reguladores de expresión génica, mediadores inflamatorios, moléculas o antígenos de señalización intracelular) [24]; sin embargo, se han identificado anomalías del metabolismo de lípidos en pacientes con EII activa o en remisión, los niveles de lípidos insaturados se reportan bajos, probablemente por alteraciones del metabolismo sistémico relacionada con la inflamación crónica que persiste incluso en remisión [25-27]. La cantidad y el tipo de grasa de la dieta podrían ser agentes terapéuticos en la nutrición en la EC, dietas muy bajas en grasa (<3g/1000kcal) podrían ser particularmente efectivas, se ha visto que el ácido oleico podría reducir la inflamación [25, 28], debido a que pueden modular la expresión génica con ligandos de receptores activados [29-31].

Por otra parte se ha visto que los ácidos grasos omega 6 (n-6) basados en triglicéridos de cadena media (TCM) disminuye la incidencia de colitis [32], de igual forma se ha visto que la combinación de n-3 y 5-aminosalicilatos (5-ASA) mejora la puntuación en la colitis inflamatoria, lo que sugiere terapia dual para reducir la dosis estándar de 75 a 25 mg/kg/1d/1 [32-34]. Tanto

n-3 como n-6 son precursores de potentes mediadores y el equilibrio entre estos es importante para mantener fluidez adecuada en las membranas celulares y evitar la permeabilidad intestinal durante la inflamación [32, 35].

TRATAMIENTO NUTRICIO DE LA EII

Se han descrito diferentes métodos para identificar los factores dietéticos más importantes a tratar en la EII apoyadas por observaciones epidemiológicas, es importante evaluar que existe una alteración a la exposición bacteriana en la infancia (hipótesis de la higiene); deterioro de la barrera epitelial ante múltiples componentes de los alimentos como los oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles no fermentables (FODMAPs) y los alimentos que inducen el óxido nítrico y sulfuro en el lumen de la gran intestinal en CUCI han sido determinantes para asignar diferentes tipos de dietas enfocadas a la disminución de los síntomas.

Se ha evaluado la ingesta alimentaria en cohortes de pacientes para determinar los factores dietéticos asociados a la recaída sin embargo, la consistencia entre los estudios es limitado, factores como la deficiencia de vitamina D causante susceptibilidad a inflamación intestinal y dietas libres de carbohidratos han sido de especial interés para la disminución de los síntomas en los pacientes [36-39].

Las guías terapéuticas para la práctica clínica dietética y reducir la inflamación en EII son hasta ahora limitadas. La principal aportación ha sido enfocada al uso de nutrición enteral total (NET) en pacientes con EC activa en la práctica pediátrica, se ha descrito que puede ser eficaz para inducir la remisión y cicatrización de la mucosa sin esteroides así como promover el crecimiento en niños capaces de tolerar NET. En adultos, el uso de NET ha sido menos implementado, en gran parte debido a la adherencia, actualmente sólo forma parte de las estrategias terapéuticas cuando existe incapacidad del intestino para funcionar de forma correcta o en periodos de desnutrición importante [40, 41].

Existe evidencia que determina que la nutrición enteral parcial (que proporciona el 30-50% de las necesidades calóricas de la paciente) parece tener muestra mayor eficacia en la prevención de recaídas.

Por otra parte en pacientes que pueden tener alimentación oral, aumentar el consumo de fibra dietética para el mantenimiento de la CUCI tiene poca evidencia científica. El uso de estrategias personalizadas sin alimentos integrales en el mantenimiento de la remisión en la EC es una estrategia que ha mostrado beneficio así como también el uso de dietas bajas en alimentos condimentados o lo que se conoce como dietas de eliminación o dieta LOFLEX (baja en grasas y limitada fibra) que en los pacientes con EC han mostrado cierta efectividad en la mejora de los síntomas o el mantenimiento de la remisión [42-44].

En pacientes mexicanos con CUCI la evidencia científica ha mostrado un aumento significativo de los síntomas en pacientes activos con alimentos como: frijol, leche entera, ciruela, haba y salsa picante; y en los pacientes en remisión existe un subgrupo de alimentos ocasionaran síntomas a los pacientes como, coliflor, brócoli, refresco, carne roja con grasa, calabaza, chorizo y carne frita. Estos hallazgos muestran similitudes de las intolerancias en pacientes mexicanos con otros estudios internacionales que favorecen a dietas de eliminación sin embargo, la eliminación parcial de estos alimentos puede ser una mejor estrategia terapéutica para evitar deficiencias nutrimentales asociadas a la eliminación completa de grupos de alimentos [45].

CONCLUSIONES

- Los pacientes con EII tienen riesgo importante de malnutrición, la cual puede ser evaluada a través de una VGS.
- Se deben explorar intencionadamente deficiencias nutricionales específicas de albúmina, hierro, zinc, ácido fólico, vitamina D, calcio, vitamina B12, vitamina B6 y electrolitos.
- Considerar que estos pacientes presentarán cambios metabólicos de proteínas, hidratos de carbono y ácidos grasos secundarios a la enfermedad.
- Dietas de eliminación personalizadas pueden ser la mejor estrategia terapéutica en pacientes con EII.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Podolsky DK. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med* 2002; 347:417-29.
2. Yamamoto-Furusho JK. Clinical epidemiology of ulcerative colitis in Mexico: a single hospital-based study in a 20-year period (1987-2006). *J Clin Gastroenterol* 2009; 43:221-24.
3. Nell S, Suerbaum S y Josenhans C. The impact of the microbiota on the pathogenesis of IBD: lessons from mouse infection models. *Nat Rev Microbiol* 2010; 8:564-77.
4. Khor B, Gardet A y Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2011; 474:307-17.
5. Di Sabatino A, Liberato L, Marchetti M, Biancheri P y Corazza GR. Optimal use and cost-effectiveness of biologic therapies in inflammatory bowel disease. *Intern Emerg Med* 2012; 1:17-27.
6. Semrad CV. Use of Parenteral nutrition in patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 8:393-5.
7. M J Carter, A J Lobo, S P L Travis, on behalf of the IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2004;53(5):v1-v16.
8. Van Gossum A, Cabre E, Hebuterne X, Jeppesen P, Krznaric Z, Messing B et al. ESPEN Guidelines on parenteral nutrition: Gastroenterology. *Clinical Nutrition*; 2009; 28:415-427
9. Cabré E and Domènech E. Impact of environmental and dietary factors on the course of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2012; 18(29): 3814-3822.
10. Lee J, Allen R, Ashley S, Becker S, Cummins P, Gbadamosi A et al. British Dietetic Association evidence-based guidelines for the dietary management of Crohn's disease in adults. *J Hum Nutr Diet*. 2014; 27(3):207-18.
11. Bueno-Hernández N, Mañe-Almero J, Cortés I y Yamamoto-Furusho JK. Role of Nutrition in Inflammatory Bowel Disease (IBD): New therapeutic approaches and recent outcomes. *J Nutr Therapeutics* 2012;1:59-73.
12. Jakobsen C, Paerregaard A, Munkholm P y Wewer V. Environmental factors and risk of developing pediatric inflammatory bowel disease - A population based study 2007-2009. *J Crohns Colitis*. 2013; (1):79-88.
13. Knoch B, Barnett MP, Zhu S, Park ZA, Nones K, Dommels YE, et al. Genomewide analysis of dietary eicosapentaenoic acid and oleic acid induced modulation of colon inflammation in interleukin-10 gene-deficient mice. *J Nutrigenet Nutrigenomics* 2009; 2:9-28.
14. Molnár K, Vannay A, Szebeni B, Bánki NF, Sziksz E, Cseh A, et al. Intestinal alkaline phosphatase in the colonic mucosa of children with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2012; 18:3254-9.
15. Schicho R, Shaykhtudinov R, Ngo J, Nazzyrova A, Schneider C, et al. Panaccione R. Quantitative metabolomic profiling of serum, plasma, and urine by 1H NMR spectroscopy discriminates between patients with Inflammatory Bowel Disease and healthy individuals. *J Proteome Res* 2012; 11:3344-57.
16. Koleva PT, Valcheva RS, Sun X, Gänzle MG and Dieleman LA. Inulin and fructo-oligosaccharides have divergent effects on colitis and commensal microbiota in HLA-B27 transgenic rats. *Br J Nutr*. 2012; 16:1-11.
17. Guarner F. Prebiotics in inflammatory bowel diseases. *Br J Nutr*. 2007; 1:S85-9.
18. Walkera AW and Lawleyb TD. Therapeutic modulation of intestinal dysbiosis, *Pharmacol Res* 2012; pii: S1043-6618(12)00183-1. doi:10.1016/j.phrs.2012.09.008. [Epub ahead of print].
19. Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, et al. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature* 2011; 473:174-80.
20. Jonkers D, Penders J, Masclee A, Pierik M, et al. Probiotics in the management of inflammatory bowel disease: a systematic review of intervention studies in adult patients. *Drugs* 2012; 72:803-23.
21. Mañé J, Lorén V, Pedrosa E, Ojanguren I, Xaus J, Cabré E et al. Lactobacillus fermentum CECT 5716 prevents and reverts intestinal damage on TNBS-induced colitis in mice. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15:1155-63.
22. Zakostelska Z, Kverka M, Klimesova K, Rossmann P, Mrazek J, et al. Kopecny J. Lysate of probiotic Lactobacillus casei DN-114 001 ameliorates colitis by strengthening the gut barrier function and changing the gut microenvironment. *PLoS ONE* 2011; 6(11): e27961.
23. XueH, Sufit AJD and Wischmeyer PE. Glutamine therapy improves outcome of in vitro and in vivo experimental colitis models. *J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35: 188-97.
24. Benjamin J, Makharia G, Ahuja V, Anand KD, Kalaivani M, Datta S, et al. Glutamine and whey protein improve intestinal permeability and morphology in patients with Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Dig Dis Sci* 2012; 57:1000-12.
25. Calder, P. C. Dietary modification of inflammation with lipids. *Proc Nutr Soc* 2002; 61: 345-58.
26. Zachos M, Tondeur M and Griffiths AM. Enteral nutritional therapy for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 24(1):CD000542.
27. Williams HRT, Willsmore JD, Cox J, Walker DG, Cobbold JFL, Taylor-Robinson SD and Orchard TR. Serum metabolic profiling in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2012; 57:2157-65.
28. Sánchez-Fidalgo S, Villegas I, Cárdeno A, Talero E, Sánchez-Hidalgo M, Motilva V et al. Extra-virgin olive oil-enriched diet modulates DSS-colitis-associated colon carcinogenesis in mice. *Clin Nutr* 2010; 29:663-73.
29. Borniquela S, Jansson EA, Coleb MP, Freeman BA and Lundberga JO. Nitrated oleic acid up-regulates PPARγ and attenuates experimental inflammatory bowel disease. 2010. *Free Radic Biol Med* 2010; 48:499-505.
30. Wisely BG, Miller BA, Davis GR, Thornquest DA, Johanson R, Spitzer T, et al. Hepatocyte nuclear factor 4 is a transcription factor the constitutively binds fatty acids. *Structure* 2002; 10:1225-34.
31. Bueno-Hernández N, Sánchez-Muñoz F, Barreto-Zuñiga R, Dominguez-López A and Yamamoto-Furusho JK. Expression of HNF4g is downregulated in patients with active Ulcerative Colitis (UC) compared to UC patients in remission and healthy controls. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 8: E91.
32. Mañé J, Pedrosa E, Lorén V, Ojanguren I, Fluvia L, Cabré E, et al. Partial replacement of dietary (n-6) fatty acids with medium-chain triglycerides decreases the incidence of spontaneous colitis in Interleukin-10-deficient Mice. *J Nutr* 2009; 139:603-10.
33. Mbodjia K, Charpentiera C, Guérina C, Quereca C, Bole-Feysota C and Azizc M. Adjunct therapy of n-3 fatty acids to 5-ASA ameliorates inflammatory score and decreases NF-κB in rats with TNBS-induced colitis. *J Nutr Biochem* 2013; (4):700-5.
34. James MJ, Gibson R A and Cleland LG. Dietary polyunsaturated fatty acids and inflammatory mediator production. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71:343S-8S.
35. Hudert CA, Weylandt KH, Lu Y, Wang J, Hong S and Dignass A. Transgenic mice rich in endogenous omega-3 fatty acids are protected from colitis. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006; 103; 11276-81.
36. Halmos, E. et al. Restriction of dietary FODMAPs reduces gastrointestinal symptoms compared with a typical Australian intake in patients with irritable bowel syndrome: a randomised controlled cross-over trial. *J. Gastroenterol. Hepatol*. 27(4); 141.
37. [38] Pedersen, N. et al. Low FODMAP diet reduces IBS symptoms and improves quality of life in patients with IBD in a randomized controlled trial. Presented at the 9th Congress of ECCO.
38. Gearry, R. B. et al. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease—a pilot study. *J. Crohn's Colitis* 3, 8-14 (2009).
39. Ludvigsson, J. F. et al. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatr*. 93, 327-335 (2004).

41. Kansal, S., Wagner, J., Kirkwood, C. D. & Catto-Smith, A. G. Enteral nutrition in Crohn's disease: an underused therapy. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2013, 482108 (2013).
42. Halmos E P and Gibson P R. Dietary management of IBD—insights and advice. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology.* 2015; 1-14.
43. Mishkin S. Dairy sensitivity, lactose malabsorption, and elimination diets in inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr.* 1997; 65(2):564-7.
44. Geary RB, Irving PM, Barrett JS, Nathan DM, Shepherd SJ y Gibson PR. Reduction of dietary poorly absorbed short-chain carbohydrates (FODMAPs) improves abdominal symptoms in patients with inflammatory bowel disease—a pilot study. *J Crohns Colitis.* 2009; 3(1):8-14.
45. Bueno-Hernández N, Núñez-Aldana M, Ascaño-Gutierrez I y Yamamoto-Furusho JK. Evaluation of diet pattern related to the symptoms of mexican patients with Ulcerative Colitis (UC): through the validity of a questionnaire. *Nutrition Journal* 2015, publicado en línea.

Enfermedad Inflamatoria Intestinal en Pediatría

Dr. Rodrigo Vázquez Frías

Médico adscrito al departamento de gastroenterología pediátrica en el Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Secretario de Relaciones de la Asociación Mexicana de Gastroenterología.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es el término utilizado para describir desórdenes idiopáticos, asociados con inflamación crónica y recurrente del tracto gastrointestinal en un receptor genéticamente predisuesto. Esta enfermedad incluye la enfermedad de Crohn (EC), la colitis ulcerosa (CU) y una forma de colitis indeterminada (CI). Su origen es multifactorial, participando tanto ciertos genes como factores ambientales, así como alteraciones en la respuesta inmune innata y adaptativa del aparato digestivo y alteraciones en la microbiota. Afecta por igual a ambos sexos. Su incidencia es de 5 a 10 por cada 100,000 niños. Existen variaciones raciales/étnicas en la prevalencia de la enfermedad, siendo mayor en Europa y Norte América, probablemente secundario a la globalización e industrialización^(1,2,3). Cerca del 20 – 30% de los individuos con EII presentan síntomas que empiezan antes de los 30 años y 10 – 15% de los pacientes tienen un diagnóstico establecido de EII antes de los 18 años de vida. En la edad pediátrica se puede presentar de forma temprana (antes de los 5 años de vida) y de forma tardía (6-18 años), aunque la edad más frecuente de presentación es durante la adolescencia⁽⁴⁾. En un registro multicéntrico de 1,739 pacientes se mostró que el 6.1% se estableció el diagnóstico de EII antes de los 3 años de vida, el 15.4% antes de los 6 años y el 47.7% entre los 6 y los 12 años⁽⁵⁾.

En la CU, la inflamación es relativamente homogénea y está confinada a la mucosa, empieza en el recto e involucra una extensión variable del colon proximal. Son

frecuentes los abscesos cripticos. La inflamación asociada con la EC puede involucrar cualquier parte del tracto alimentario, desde la boca hasta el ano. La inflamación de la mucosa puede ser generalizada o presentarse característicamente en parches, se puede extender gradualmente a la submucosa, la serosa y el músculo. La inflamación transmural puede repercutir en la formación de fístulas⁽⁶⁾.

Los síntomas cardinales de la EII son la diarrea con sangre y el dolor abdominal. Estas señales también se pueden presentar de manera sistémica, en forma de fiebre o pérdida de peso, urgencia fecal, anorexia, anemia e hipoalbuminemia. Existen también manifestaciones extraintestinales, de forma similar a como ocurre en la población adulta. Unas de las consideraciones de suma importancia de la EII en la población pediátrica, son las repercusiones que tiene sobre el crecimiento, densidad ósea, desarrollo puberal, autopercepción e imagen corporal⁽⁷⁾. La afectación en la velocidad de crecimiento es un precedente de los síntomas abdominales, incluso hasta por 5 años, y este puede ser el único signo de enfermedad en cerca del 5% de los pacientes⁽⁶⁾. Cabe decir que hay que diferenciarla de otras enfermedades que muestran hallazgos clínicos y de laboratorio semejantes, como por ejemplo, infecciones, alergias y neoplasias. Puede existir un retraso en el diagnóstico de EII en pacientes pediátricos de entre 6 y 24 meses⁽⁴⁾. El inicio de la CU en la edad pediátrica tiene un patrón diferente y una evolución más grave y agresiva que en la edad adulta, presentándose hasta en un 80% como pancolitis al inicio⁽⁷⁾.

El índice de actividad de colitis ulcerativa pediátrica (PUCAI, por sus siglas en inglés) es una medida objetiva, validada del resultado clínico desarrollado para estandarizar el reporte de la actividad de la enfermedad en la CU en la población pediátrica^(8,9). En el caso del índice de actividad de enfermedad de Crohn en población pediátrica (PCDAI, por sus siglas en inglés) fue desarrollado para su uso y estandarización en el desarrollo de nuevas terapéuticas en población pediátrica, sin embargo, recientemente se ha puesto en duda su utilidad en este campo, por lo que su utilidad en el ámbito clínico para evaluar la gravedad y respuesta a tratamiento no está del todo clara⁽¹⁰⁻¹²⁾.

Los síntomas clínicos de infección por *C. difficile* y una exacerbación de la EII frecuentemente son indistinguibles y la frecuencia de infección por *C. difficile* mucho mayor en los pacientes con EII que en la población general, por lo que en el contexto de un paciente con EII y diarrea, se requiere el abordaje diagnóstico de dicha infección y en caso de corroborar la infección establecer el tratamiento antibiótico correspondiente⁽¹³⁾.

Las complicaciones perianales de la enfermedad de Crohn son comunes en los niños, se presentan hasta en un 38% de los casos pediátricos con EC y puede resultar en una morbilidad significativa cuando no es caracterizada con precisión antes de la cirugía. La evaluación exitosa de imágenes de la fístula perianal es esencial en la evaluación y manejo de la enfermedad perianal. La resonancia magnética es la técnica de elección para los niños debido a la falta de radiación ionizante, tanto para el abordaje de las complicaciones perianales como para el abordaje general de los pacientes con EII^(14,15).

TRATAMIENTO

De forma similar a lo que ocurre en los adultos, la respuesta al manejo en los niños es variable⁽⁴⁾. La selección del manejo para inducir la remisión y de mantenimiento, depende de la actividad de la enfermedad. En general es bien aceptado el esquema de tratamiento *step-up*, muchos requerirán un escalamiento en el tratamiento de forma temprana debido a una presentación más grave de la enfermedad⁽⁷⁾.

El manejo comprende tanto el tratamiento farmacológico como el nutricional. Los medicamentos utilizados se dividen en seis categorías: aminosalicilatos, corticosteroides, inmunomoduladores, antibióticos, probióticos y agentes biológicos.

a) Farmacológico

En cuanto al tratamiento farmacológico en la inducción a la remisión, los aminosalicilatos como el 5-ASA, son la primera línea de tratamiento en casos de CU leve a moderada. Dosis más altas pueden ser consideradas en enfermedad más extensa o grave. El uso de terapia tópica no es habitual debido a la infrecuente la proctitis en la CU en población pediátrica⁽⁷⁾. El uso de glucocorticoides está indicado en pacientes con CU grave, y resultará inicialmente efectivo entre el 70 y 90% de los casos, y el 50% será esteroide-dependiente, con los consecuentes efectos deletéreos en el crecimiento, por lo que de forma ideal no se debe de mantener con este tratamiento y se busca utilizar tratamiento con inmunosupresores o biológicos.

En el mantenimiento de la remisión de CU, los aminosalicilatos son la terapia de primera línea, sin embargo, una gran proporción de pacientes requerirá inmunomoduladores del tipo de azatioprina (AZA) o mercaptopurina como terapia de mantenimiento, sobre todo aquellos que son esteroide-dependiente, intolerantes a los aminosalicilatos o con recaídas frecuentes⁽⁷⁾.

El uso de biológicos del tipo de anti factor de necrosis tisular alfa (anti-TNF α) usualmente está indicado en pacientes que son refractarios al uso de esteroides o pacientes dependientes de esteroides. Está probada la eficacia de infliximab para el tratamiento de CU y EC moderada a grave en población pediátrica en combinación o no, con tratamiento inmunosupresor⁽¹⁶⁻²⁰⁾. Hay evidencia de eficacia del adalimumab en pacientes pediátricos con EC, no respondedores a infliximab, aunque también se puede utilizar el adalimumab en pacientes pediátricos que nunca han recibido tratamiento con infliximab para inducir la remisión⁽²¹⁻²⁴⁾. Hay cierta evidencia acerca de que la combinación de adalimumab con un inmunomodulador, por lo menos 6

meses de tratamiento, tiene un efecto de disminuir la tasa de falla por adalimumab y por menor necesidad de escalamiento de dosis^(25,26).

Dadas las características de gravedad más frecuentes en la población pediátrica, el esquema de *step-down* cada vez es más utilizado e inclusive, probablemente con mejores resultados si se trata de forma inicial a los pacientes pediátricos con EC con anti-TNF α , aunque aún hay poca evidencia para recomendar de forma generalizada su uso^(7,27).

b) Manejo Nutricional

Los pacientes con colitis grave (más de 5 evacuaciones diarias con sangre, fiebre, hipoalbuminemia y anemia) requieren de hospitalización, de ayuno con soporte nutricional y parenteral, corticosteroides intravenosos y monitorización continua. Aquellos con EII pueden presentar un amplio espectro de alteraciones nutricionales, de malnutrición energética y proteico-energética, además de deficiencia de micronutrientes. Es normal que ocurran con más frecuencia en la EC, debido al peligro que se pueda presentar en la absorción y digestión de nutrientes. La prevalencia de malnutrición en la EII es muy variable, entre el 20% y 85%, por las diferencias en la gravedad, la localización, la extensión, la edad y la respuesta al tratamiento⁽²⁸⁾.

En la EII también se ve afectado el crecimiento lineal, ya sea al momento del diagnóstico o posteriormente, principalmente en la EC, en donde la introducción temprana de inmunosupresores o biológicos pueden estar justificadas en niños para lograr la remisión de la enfermedad y permiten su crecimiento para ponerse al día, idealmente antes de la pubertad. La evidencia reciente sugiere que la terapia del factor de crecimiento recombinante es eficaz en la mejora de crecimiento lineal a corto plazo⁽²⁹⁾.

La circulación sistémica de citocinas proinflamatorias, así como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y la interleucina 6 (IL-6), influyen sobre la actividad de proteínas claves; es decir, influyen en el factor de crecimiento (y en su hormona) similar a la insulina (IGF)-1, y en otras vías principales.

Además de lo anterior, el deterioro nutricional, y los niveles elevados de citocinas pro inflamatorias, ocasionan retraso en el desarrollo puberal⁽³⁰⁾.

La etiopatogenia de la malnutrición es multifactorial, y está relacionada con: a) una menor ingesta de alimentos por náuseas, vómito, dolor abdominal y diarrea, b) los altos requerimientos ocasionados por fiebre, sepsis y crecimiento, c) el aumento en la pérdida de nutrientes por enteropatía (que reduce las proteínas), con sangrado y fístulas, d) la malabsorción derivada de inflamaciones, con cirugías, sobrecrecimiento bacteriano y ostomías, e) interacciones medicamentosas. Dependiendo de la gravedad de la diarrea se ha notado bajas concentraciones de potasio, magnesio, calcio y fósforo. El déficit de vitaminas liposolubles se correlaciona con el grado de esteatorrea; mientras que las bajas concentraciones plasmáticas de retinol, observadas en la EC activa, por lo general son subclínicas, y se normalizan después del tratamiento farmacológico, sin necesidad de suplementación. Los bajos niveles de 25 (OH)-vitamina D, se hallan en más de la mitad de los pacientes. Sin embargo, sólo el 45% de los que tienen la EC, desarrollan osteopenia u osteomalacia durante el curso de la enfermedad. En cuanto a las vitaminas hidrosolubles, se ha documentado mucho respecto a la disminución en las concentraciones séricas y el déficit de la vitamina B12, dependiendo de la participación o la resección de íleon terminal.

Los objetivos del tratamiento nutricional son prevenir y/o corregir las deficiencias nutricionales, asegurar un adecuado crecimiento y desarrollo, constituir una alternativa eficaz al tratamiento farmacológico, particularmente con los corticoides, todo lo anterior con el propósito de mantener un control sobre la enfermedad (mantenimiento de remisión en la EC). Existe una controversia acerca del requerimiento energético de niños con EII, durante las fases de actividad e inactividad de la misma. Los últimos estudios realizados, que analizan mediante calorimetría indirecta el gasto energético de los niños con EC y CU en reposo, concluyen que hasta el momento no se ha podido demostrar una relación

significativa entre dicho gasto y la actividad de la enfermedad⁽³¹⁾; asimismo, se pudo establecer que no existe una relación evidente al observar los factores de confusión como la edad, el sexo, el estado puberal y la composición corporal⁽³²⁾. Hill y colaboradores recomiendan usar la ecuación de Schofield⁽³³⁾. El soporte nutricional enteral, ya sea en forma de suplementos nutricionales, orales o por sonda, adicional a la dieta acostumbrada, está medicado para los pacientes con EC que tengan desnutrición, ya que la dieta por sí sola es insuficiente [Grado de recomendación A]⁽³⁴⁾.

SOPORTE NUTRICIONAL EN EC

Inducción a la remisión: en niños con enfermedad de Crohn la nutrición enteral (NE), exclusiva (NEE), es decir, el suministro único de una fórmula nutricional (con la supresión de la dieta corriente) ya sea elemental o polimérica, está considerada como un tratamiento de primera línea que induce a la remisión. Esto se debe a las tasas de éxito: son similares a aquellas con esteroides, pero con numerosas ventajas al reducir el uso de éstos e impedir los efectos adversos^(29,30). Por otro lado, la NEE tiene un impacto positivo en los perfiles de las citocinas de la mucosa, reduce en forma activa la inflamación intestinal y mejora la recuperación del metabolismo óseo. [Grado de recomendación A]^(34,35). En cuanto al tipo de fórmula a elegir, no existen diferencias significativas sobre el efecto que tienen las fórmulas elementales frente a las no elementales (peptídicas y poliméricas). Las fórmulas semi-elementales y las elementales, generalmente no son recomendadas^(36,37). La NE también puede tener un efecto benéfico en pacientes con estenosis del intestino delgado, y en aquellos con fístulas perianales⁽³⁸⁾. Además, se puede utilizar como terapia adjunta a inmunomoduladores y agentes biológicos en pacientes con EC refractaria. La duración de la terapia con NEE, usada con el propósito de inducir la remisión, varía entre los diferentes estudios entre 6 a 10 semanas⁽³⁹⁾.

En cuanto al uso de fórmulas específicas para la enfermedad (con modificación en el aporte de grasas, o enriquecidas con ácidos grasos como el omega-3, la glutamina

o el factor de crecimiento transformante beta) no se ha demostrado ningún beneficio. A la fecha, los datos son insuficientes para sustentar la utilización de estas fórmulas y, por lo tanto, no se recomiendan [Grado de recomendación A]⁽³³⁾.

Algunos efectos adversos incluyen distensión abdominal, náuseas, diarrea y saciedad temprana. En raras ocasiones se presentan la elevación transitoria de las transaminasas y el síndrome de realimentación. Este último, sobre todo en pacientes con desnutrición grave (déficit de peso del 70% en relación al peso corporal ideal) trae consigo un desequilibrio hidro-electrolítico previo. En consecuencia, es importante corregir cualquier alteración en este sentido, y progresar en el aporte energético de manera gradual durante 3-4 días, esto con el fin de evitar el síndrome de realimentación.

Forma de administración de la nutrición enteral: las tasas de remisión (75% Vs 85%) pueden alcanzarse si se suministra la NE en infusión continua, o en bolos. Sin embargo, tal suministro conlleva menos complicaciones. En niños con retraso en el crecimiento, dicha infusión, llevada a cabo durante la noche, ha sido utilizada con éxito. Es indispensable considerar la gastrostomía endoscópica percutánea en niños que vayan a requerir soporte nutricional enteral durante un período prolongado de tiempo (4 semanas o más), siendo éste un método seguro que no incrementa la tasa de complicaciones⁽⁴⁰⁾. La nutrición, a través de sonda transpilórica, será requerida en aquellos pacientes que no toleran la alimentación intragástrica.

Reintroducción de alimentos durante la remisión: existen numerosas formas para reintroducir los alimentos durante la fase de remisión hasta lograr una dieta normal. Lo común es hacerlo de forma gradual, con un intervalo de tiempo que varía de 1 a 12 semanas. Se puede agregar una comida cada 2 o 3 días, preferiblemente que tenga una reducción simultánea de la fórmula enteral. Del mismo modo, hay que progresar en la consistencia de los alimentos, iniciando con los líquidos y, posteriormente, con los más suaves o blandos, hasta llegar a obtener una consistencia estándar. Asimismo,

se podrán reintroducir, siempre de a poco, los alimentos con bajo contenido de grasas y de fibra. Es importante hacer especial énfasis en la reintroducción de ciertas comidas que, por lo común, no se toleran. Los niños que han logrado remisión deben ingerir una dieta normal, balanceada, equilibrada y diversa, sin restricciones para los lácteos, a no ser que exista un antecedente de intolerancia a la lactosa⁽⁴¹⁾.

Adicional a lo ya mencionado a la NEE, existe información de que es factible el manejo de una NE que cubra entre el 80% y 90% de los requerimientos para la inducción a la remisión, complementando el resto con dieta normal para la edad con buena respuesta⁽⁴²⁾.

Indicación de nutrición parenteral (NP): la NP no es superior a la nutrición enteral en las terapias realizadas para la EC activa. Antes bien se la deberá restringir: sólo a pacientes en quienes la NE ha fallado, y en aquellos que tengan alguna contraindicación hacia ella, o con un alto riesgo de fracaso. Este último grupo incluye pacientes con vómito intratable, estenosis grave (sobre todo proximal), síndrome de intestino corto o sistema tracto gastrointestinal perforado. Y aún en aquellas personas con fístula enterocutánea es posible que se les maneje de forma adecuada con NE. Por supuesto, si el gasto de la fístula no resulta tan alto.

Mantenimiento de la remisión: la duración de la remisión y las tasas de recaída posteriores a ella, pero de forma inducida y con NE, son, en ambos casos, comparables con sus equivalentes: en los resultados que arroja el tratamiento con corticosteroides en niños y adultos. [Nivel de evidencia Ib]. Si la suplementación con NE se mantiene después de la fase activa, se prolonga el intervalo libre de recaída. En caso de fístulas o estenosis, lo que ocurre es una recaída temprana, si en efecto, la NE es suspendida. La fórmula enteral oral, sin restricciones dentro de la dieta tradicional, está asociada con la prolongación de la remisión, y el desarrollo en el crecimiento de niños y adolescentes. [(Nivel de evidencia III), (Ib)]⁽⁴⁴⁾. En cuanto al tipo de fórmula enteral, no existe diferencia entre una poli-

mérica y una elemental en el mantenimiento de la remisión. La fórmula enteral se puede ofrecer valiéndonos de la vía oral, o a través de la infusión nocturna por sonda nasogástrica, también es posible hacerlo de manera intermitente, alternándola con la dieta normal. Cuando se trata del soporte nocturno, este permite al niño mantener una alimentación normal durante el día, mientras recibe un complemento energético adicional en la noche. Lo anterior es especialmente importante en aquellos pacientes que nunca han presentado ninguna evolución en su estado nutricional, a pesar del tratamiento empleado para contrarrestar el problema. Los suplementos orales deben brindar un aporte energético de 600 Kcal/día aproximadamente⁽³⁴⁾. El mantenimiento de la remisión sólo es posible en los enfermos cuya inducción, para este propósito, fue exitosa mediante el empleo de la NEE⁽⁴⁴⁾.

SOPORTE NUTRICIONAL EN COLITIS ULCEROSA

El manejo nutricional en colitis ulcerativa (CU) es un poco más generalizado, ya que es poco probable que la malabsorción sea significativa; esto se debe a que el intestino delgado, generalmente, no se altera⁽³⁹⁾. Los pacientes con CU, por lo común, no presentan deterioro en su estado nutricional. Aunque pueden haber excepciones, especialmente entre aquellos con enfermedad crónica activa, que no han respondido a la terapia médica y que se han resistido a practicarse la cirugía⁽⁴³⁾. De hecho, no se necesita de un régimen nutricional específico para mantener o mejorar el estado de nutrición en los pacientes con CU. Tampoco existen datos sobre una nutrición enteral que contenga suplementos nutricionales orales. Por otro lado, esta clase de nutrición, por medio de sonda, es necesaria, pero sólo en algunos casos. En tanto que la nutrición parenteral únicamente sirve en personas con CU aguda o grave, con la condición de que no haya sido posible el suministro por la vía oral, o en el pre-post quirúrgico. A propósito de la remisión de la enfermedad, no hay información relevante relacionada con la intervención nutricional, sin que se haya podido resolver nada en ese sentido para los pacientes con CU⁽³⁵⁾.

MICRONUTRIENTES

Las deficiencias de micronutrientes son habituales en los niños con EII, siendo más común encontrarlas en aquellos pacientes con EC versus CU. El déficit de nutrientes incluye las vitaminas A, D, E y K, el ácido fólico, el beta-caroteno, el magnesio y el selenio, el hierro y el cinc. Lo mismo que pasa con el retraso del crecimiento, aquí también existen múltiples factores que contribuyen a estas deficiencias. En el caso del ácido fólico, este resulta benéfico en los pacientes con EII mayores de 8 años, cuya dosis diaria es de 800 mcg, que evitaría el peligro de una deficiencia. En cuanto a la vitamina D, la meta en niños y adolescentes, también con EII, es mantener los niveles plasmáticos superiores a 32 ng/ml. Aquellos pacientes con falta de vitamina D deberán recibir suplementos. El aporte promedio de 2000 UI/día de Vitamina D3 parece ser lo más seguro. Es importante valorar la ingesta de calcio en este grupo de enfermos y, si es necesario, reemplazarlo por suplementos: si los pacientes no cumplen con la ingesta sugerida⁽³⁹⁾.

Es fundamental mantener un monitoreo continuo de la nutrición y el crecimiento en los pacientes pediátricos con EII. Deben valorarse con regularidad el peso, la talla, la velocidad de crecimiento y el desarrollo puberal, ya que un destacado crecimiento funciona como indicador de éxito de la terapia. Se debe proporcionar una dieta balanceada, con una proporción exacta de macronutrientes y micronutrientes, y que haya sido medicada, y monitoreada, por una nutricionista infantil. Los niveles sanguíneos de hierro, vitamina B12, ácido fólico y vitamina D, se deben medir por lo menos una vez al año.

c) Manejo de la EII con probióticos

La composición de la microbiota gastrointestinal está fuertemente influenciada por factores como la edad, la dieta y las enfermedades. Los probióticos pueden ser efectivos a través de su impacto sobre la microbiota gastrointestinal del portador, esto se explica por la inmunorregulación que producen. Varios estudios demuestran los beneficios inherentes de una amplia gama de probióticos frente a la pouchitis y la colitis ulcerosa. Con todo, en la actualidad,

tratándose de la enfermedad de Crohn, la información arrojada es menos prometedora⁽⁴⁴⁾.

Otros estudios, por el contrario, revelan la eficacia del VSL#3 (mezcla de diversas cepas de bacterias) cuando induce a la remisión a los pacientes adultos con CU. Por lo menos el estudio intenta mostrar que aquel es tan eficaz como la mesalazina; de momento los resultados son insuficientes, y no hay pruebas que nos inviten a difundir el uso de probióticos, con el propósito de inducir a la remisión a los pacientes con CU. Existen evidencias, extraídas de ensayos clínicos controlados y aleatorizados, de que la cepa de *E. coli* Nissle 1917 (EcN) tiene una eficacia similar a la ya mencionada mesalazina, en lo que tiene que ver con el manejo para mantener la remisión en pacientes adultos con CU, leve a moderada.

No todos los probióticos son iguales, de ahí que sean obligatorios los ensayos clínicos controlados y aleatorizados, esto con el objetivo de poder documentar su eficacia⁽⁴⁵⁾. También se ha confirmado la utilidad del VSL#3, para inducir la remisión y el mantenimiento de la misma en la CU, y en los pacientes pediátricos⁽⁴⁶⁾. Lo mismo se puede decir respecto a la utilidad del EcN.⁽⁴⁷⁾ Para el caso de la pouchitis, lo que resulta útil, y efectivo, es el uso de EcN y del *Lactobacillus* GG, según se ha comprobado⁽⁴⁵⁾. Ahora bien, lo que no se tienen aún son evidencias que nos permitan recomendar el uso de probióticos en la EC, tanto para la inducción a la remisión como para el mantenimiento de la última, ya sea en pacientes adultos o pediátricos^(45,48,49).

MANEJO QUIRÚRGICO

En el caso de la CU, la colectomía siempre es una opción a considerar, una vez que han fallado las terapéuticas anteriormente descritas⁽⁷⁾.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wei Z, Baldassano S, Hakonarson H. Genetics of Inflammatory Bowel Diseases. En Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds. Pediatric Inflammatory Bowel Disease 2a ed. Springer New York Heidelberg Dordrecht London; 2013: 3-12pp.
2. Faubion WA. Gut Immunity and Inflammatory Bowel Disease. En Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds. Pediatric Inflammatory Bowel Disease 2a ed. Springer New York Heidelberg Dordrecht London; 2013: 13-24pp.
3. Gasparetto M, Guariso G. Highlights in IBD Epidemiology and Its Natural History in the Paediatric Age. Gastroenterology Research and Practice 2013; 2013 Article ID 829040: 1-12. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/829040>.
4. Heyman MB, Gupta N. Early Onset Inflammatory Bowel Disease. En Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, eds. Pediatric Inflammatory Bowel Disease 2a ed. Springer New York Heidelberg Dordrecht London; 2013: 59-63pp.
5. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, et al. Children with early onset inflammatory bowel disease (IBD): analysis of a pediatric IBD consortium registry. J Pediatr 2005; 146(1): 35-40.
6. Glick SR, Carvalho RS. Inflammatory bowel disease. Pediatr Rev 2011; 32(1): 14-25. Ruemmele FM, Turner D. Differences in the management of pediatric and adult onset ulcerative colitis – lessons from the joint ECCO and ESPGHAN consensus guidelines for the management of pediatric ulcerative colitis. Journal of Crohn's and Colitis 2014; 8: 1-4.
7. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. Gastroenterology 2007; 133(2): 423-32.
8. Turner D, Hyams J, Markowitz J, Lerer T, Mack DR, Evans J, Pfefferkorn M, et al. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). Inflamm Bowel Dis. 2009; 15(8): 1218-23.
9. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1991; 12(4): 439-47.
10. Turner D, Griffiths AM, Walters TD, Seah T, Markowitz J, Pfefferkorn M, et al. Appraisal of the pediatric Crohn's disease activity index on four prospectively collected datasets: recommended cutoff values and clinimetric properties. Am J Gastroenterol 2010; 105(9): 2085-92.
11. Sun H, Papadopoulos EJ, Hyams JS, Griebel D, Lee JJ, Tomaino J, et al. Well-Defined and Reliable Clinical Outcome Assessments for Pediatric Crohn's Disease: A Critical Need for Drug Development. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2015 Mar 17. [Epub ahead of print].
12. Banaszkiwicz A, Pituch H. Clostridium difficile Infection in Children with Inflammatory Bowel Disease: Current Evidence. Current Pharmaceutical Design 2014; 20: 4549-4555.
13. Compton GL, Bartlett M. Perianal disease in pediatric Crohn disease: a review of MRI findings. Pediatr Radiol 2014; 44: 1198-1208.
14. Anupindi SA, Grossman AB, Nimkin K, Mamula P, Gee MS. Imaging in the Evaluation of the Young Patient With Inflammatory Bowel Disease: What the Gastroenterologist Needs to Know. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; 59: 429-439.
15. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johanns J, et al. Induction and Maintenance Infliximab Therapy for the Treatment of Moderate-to-Severe Crohn's Disease in Children. Gastroenterology 2007; 132: 863-873.
16. Hyams J, Walters ThD, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Blank M, et al. Safety and efficacy of maintenance infliximab therapy for moderate-to-severe Crohn's disease in children: REACH open-label extension. Current Medical Research & Opinion 2011; 27(3): 651-662.

17. Hyams J, Damaraju L, Blank M, Johanns J, Guzzo C, Winter HS, et al. Induction and Maintenance Therapy With Infliximab for Children With Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2012; 10: 391–399.
18. Ruemmele FM, Lachaux A, Cézard JP, Morali A, Maurage Ch, Giniès JL, et al. Efficacy of Infliximab in Pediatric Crohn's Disease: A Randomized Multicenter Open-label Trial Comparing Scheduled to On Demand Maintenance Therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 388–394.
19. Kelsen JR, Grossman AB, Pauly-Hubbard H, Gupta K, Baldassano RN, Mamula P. Infliximab Therapy in Pediatric Patients 7 Years of Age and Younger. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 59: 758–762.
20. Rosh JR, Lerer T, Markowitz J, Goli SR, Mamula P, Noe JD, et al. Retrospective Evaluation of the Safety and Effect of Adalimumab Therapy (RESEAT) in Pediatric Crohn's Disease. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 3042–3049.
21. Cozijnsen M, Duif V, Kokke F, Kindermann A, van Rheenen P, de Meij T, et al. Adalimumab Therapy in Children With Crohn Disease Previously Treated With Infliximab. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015; 60: 205–210.
22. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA, Colleti RB, et al. Safety and Efficacy of Adalimumab for Moderate to Severe Crohn's Disease in Children. *Gastroenterology* 2012; 143: 365–374.
23. Navas-López VM, Blasco-Alonso J, Girón-Fernández-Crehuet F, Serrano-Nieto MJ Sierra-Salinas C. Efficacy and safety of adalimumab in the treatment of Crohn's disease in children. *Rev Esp Enferm Dig* 2013; 105(10): 579-584.
24. Reenaers C, Louis E, Belaiche J, Seidel L, Keshav S, Travis S. Does co-treatment with immunosuppressors improve outcome in patients with Crohn's disease treated with adalimumab? *Aliment Pharmacol Ther* 2012; 36: 1040–1048.
25. Kiss LS, Szamosi T, Molnar T, Miheller P, Lakatos L, Vincze A, et al. Early clinical remission and normalisation of CRP are the strongest predictors of efficacy, mucosal healing and dose escalation during the first year of adalimumab therapy in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34: 911–922.
26. Walters THD, Kim M, Denson LA, Griffiths AM, Dubinsky M, Markowitz J, et al. Increased Effectiveness of Early Therapy with Anti-Tumor Necrosis Factor- α vs an Immunomodulator in Children with Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2014; 146: 383–391.
27. Cuerda-Compés MC, Lesmes BM, Álvarez C, García P. Soporte nutricional basado en la evidencia en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Endocrinol Nutr* 2005; 52 (Supl 2): 70-77.
28. Gasparetto M, Guariso G. Crohn's disease and growth deficiency in children and adolescents. *World J Gastroenterol* 2014; 20(37): 13219-13233
29. Day A, Ledder O, Leach S, Lemberg D. Crohn's and colitis in children and adolescents. *World Journal of Gastroenterology* 2012; 18 (41): 5862-5869.
30. Wiskin A, Wootton S, Culliford D, Afzal N, Jackson A, Beattie R. Impact of disease activity on resting energy expenditure in children with inflammatory bowel disease. *Clinical Nutrition* 2009; 28 (6): 652-656.
31. Wiskin AE, Wootton SA, Beattie RM. Resting energy expenditure is not associated with disease activity in children with Crohn's disease. *Gut*. 2011; 60(Suppl) 1-100.
32. Hill RJ, Lewindon PJ, Withers GD, Connor FL, Ee LC, Cleghorn GJ et al. Ability of commonly used prediction equations to predict resting energy expenditure in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17 (7): 1587-1593.
33. Lochs H, Dejong C, Hamarqvist F, Hebuterne X, Leon-Sanze M, Schütza T. ESPEN Guidelines on enteral nutrition: *Gastroenterology. Clin Nutr* 2006; 25 (2): 260-274.
34. Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27 (4): 293–307.
35. Bousvaros A, Silvester F, Kugathasan S, Szigethy E, Fiocchi C, Colletti R, et al. Challenges in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12 (9): 885-913.
36. Wong S, Lemberg DA, Day AS. Exclusive enteral nutrition in the management of perianal Crohn's disease in children. *J Dig Dis* 2010; 11 (3): 185-188.
37. Stephens M, Joeckel R, Gurram B. Nutrition in pediatric inflammatory bowel disease. *Nutrition Issues in Gastroenterology, Series #104. Practical Gastroenterology* 2012; 56-62.
38. Anstee QM, Forbes A. The safe use of percutaneous gastrostomy for enteral nutrition in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12 (10): 1089-1093.
39. Rosen D, John RM. Nutritional management of the child with Crohn's disease. *ICAN: Infant, Child, & Adolescent Nutrition*. 2012; 4 (2): 111-121.
40. Akobeng AK, Thomas AG. Enteral nutrition for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; 18(3): CD005984.
41. Gupta K, Noble A, Kachelries KE, Albenberg L, Kelsen JR, Grossman AB, et al. A Novel Enteral Nutrition Protocol for the Treatment of Pediatric Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013; 19: 1374–1378.
42. Markel TA, Lou DC, Pfefferkorn M, Scherer LR 3rd, West K, Rouse T, et al. Steroids and poor nutrition are associated with infectious wound complications in children undergoing first stage procedures for ulcerative colitis. *Surgery* 2008; 144(4): 545-547.
43. Whelan K, Quigley EM. Probiotics in the management of irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29(2): 184-189.
44. Fedorak R, Demeria D. Probiotic bacteria in the prevention and treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2012; 41(4): 821-842.
45. Miele E, Pascarella F, Giannetti E, Quaglietta L, Baldassano RN, Staiano A. Effect of a probiotic preparation (VSL#3) on induction and maintenance of remission in children with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(2): 437-443.
46. Henker J, Müller S, Laass MW, Schreiner A, Schulze J. Probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 (EcN) for successful remission maintenance of ulcerative colitis in children and adolescents: an open-label pilot study. *Z Gastroenterol* 2008; 46(9): 874-875.
47. Leiby A, Vazirani M. Complementary, Holistic and Integrative Medicine: Crohn disease. *Pediatrics in Review* 2012; 33(2): 83-85.
48. Alastair F, Goldesgeyme E, Paulon E. Nutrition in inflammatory bowel disease. *Journal of parenteral and enteral nutrition* 2011; 35(5): 571-80.



Esta publicación ha sido editada y producida por CLAVE EDITORIAL
Paseo de Tamarindos 400 B, suite 109, Col. Bosques de las Lomas
C.P. 05120, México, D.F., Tel. 52(55) 5258 0279

Esta edición se terminó de imprimir en mayo de 2015 en Litográfica Ingramex,
S.A. de C.V. Centeno 169-1 Col. Granjas Esmeralda C.P. 09810 México D.F.