

MANUAL PRÁCTICO 6ª edición



CONDUCTAS DE ACTUACIÓN EN LA
**ENFERMEDAD INFLAMATORIA
CRÓNICA INTESTINAL**

Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita fotocopiar o escanear algún fragmento de esta obra.

© 2014 del contenido, los autores

© 2014 de la distribución, Laboratorios FERRING

Edita: Ergon. C/ Arboleda, 1. 28221 Majadahonda (Madrid)

ISBN: 978-84-15950-08-0

Depósito Legal: M-34347-2014

ÍNDICE DE AUTORES

COORDINADORES

Joaquín Hinojosa del Val

Servicio de Medicina Digestiva.
Hospital de Manises. Valencia

Pilar Nos Mateu

Servicio de Medicina Digestiva.
Hospital Universitario La Fe. Valencia

AUTORES

Rafael Alós Company

Servicio de Cirugía.
Hospital de Manises. Valencia

Manuel Barreiro de Acosta

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario de Santiago de
Compostela

Guillermo Bastida Paz

Servicio de Medicina Digestiva.
Hospital Universitario La Fe. Valencia

Belén Beltrán Niclós

Servicio de Medicina Digestiva.
Hospital Universitario La Fe. Valencia

Eduard Cabré Gelada

Unitat de Malalties Inflamatòries
Intestinals-Gastroenterologia.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Badalona. CIBERehd

M^a Soledad Carceller Navarro

Servicio de Cirugía.
Hospital de Manises. Valencia

María Chaparro Sánchez

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital
Universitario de La Princesa. Madrid

Joan Clofent Vilaplana

Sección Aparato Digestivo. Servicio de
Medicina Interna. Hospital de Sagunto.
Valencia

Eugeni Domènech Morral

Unitat de Malalties Inflamatòries
Intestinals-Gastroenterologia.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Badalona. CIBERehd

María Esteve Comas

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital
Mutua de Terrassa. Terrassa. Barcelona

Santiago García López

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital
Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Esther García-Planella

Servicio de Gastroenterología. Hospital de
la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Valle García Sánchez

Unidad de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

Fernando Gomollón García

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.
Investigador Asociado. IACS, CIBERehd

Ana Gutiérrez Casbas

Servicio Medicina Digestiva.
Hospital General Universitario de Alicante

Joaquín Hinojosa del Val

Servicio de Medicina Digestiva.
Hospital de Manises. Valencia

Triana Lobatón Ortega

Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Servicio de Gastroenterología.
Hospital Universitari de Bellvitge. Barcelona

Antonio López San Román

Servicio de Gastroenterología.
Hospital Ramón y Cajal. Madrid

Miriam Mañosa Círia

Unitat de Malalties Inflamatòries Intestinals-Gastroenterologia.
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Badalona. CIBERehd

Ignacio Marín Jiménez

Servicio de Medicina del Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Nuria Maroto Arce

Servicio de Medicina Digestiva.
Hospital de Manises. Valencia

Javier Martín de Carpi

Unidad para el Cuidado Integral de la EII Pediátrica. Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica.
Hospital Sant Joan de Dèu. Barcelona

Luis Menchén Viso

Servicio de Medicina del Aparato Digestivo. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

Juan Luis Mendoza Hernández

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Miguel Mínguez Pérez

Servicio de Medicina Digestiva.
Hospital Clínic de València.

José Ramón Molés Marco

Unidad de Digestivo. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Valencia

Francisco Navarro Vicente

Unidad de Coloproctología. Servicio de Cirugía General y Digestiva. Hospital de Manises. Valencia

Pilar Nos Mateu

Servicio de Medicina Digestiva.
Hospital Universitario La Fe. Valencia

Ingrid Ordás Jiménez

Servicio de Gastroenterología.
Hospital Clínic. Barcelona

María Pellisé Urquiza

Servicio de Gastroenterología.
Hospital Clínic. Barcelona

Javier Pérez Gisbert

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Universitario de La Princesa.
Madrid

Gemma Pujol Muncunill

Unidad para el Cuidado Integral de la EII
Pediátrica. Sección de Gastroenterología,
Hepatología y Nutrición Pediátrica.
Hospital Sant Joan de Déu. Barcelona

Elena Ricart Gómez

Servicio de Gastroenterología.
Hospital Clínic. Barcelona

Miquel Sans Cuffi

Servicio de Aparato Digestivo.
Hospital Quirón Teknon. Barcelona

Beatriz Sicilia Aladrén

Servicio de Aparato Digestivo.
Complejo Asistencial de Burgos

Amparo Solana Bueno

Servicio de Cirugía.
Hospital de Manises. Valencia

Isabel Vera Mendoza

Servicio de Gastroenterología y
Hepatología. Hospital Puerta de Hierro
Majadahonda. Madrid

PRÓLOGO

Prologar un “clásico” es algo de lo que quien lo escribe siempre debe sentirse agradecido. Prologarlo por tercera vez, es un honor inmerecido. Escribo esta última frase con toda sinceridad. En estos momentos existen en la “comunidad médica” de las enfermedades inflamatorias intestinales personas con un gran bagaje científico que merecen este honor. Por ello estoy infinitamente agradecido a Joaquín Hinojosa y Pilar Nos que me hayan elegido para ello.

El libro *“Conductas de actuación en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Manual práctico”* dejó de ser un “Manual” hace ya algunos años. Es un verdadero libro de referencia. Su objetivo, y principal virtud, es poner en manos de los médicos que tratan a los pacientes que sufren estas complejas enfermedades, las orientaciones, basadas al máximo en la evidencia, en que deben establecer su actuación diagnóstica y terapéutica, siempre matizada por las circunstancias personales y las características del cuadro clínico del enfermo y por el sentido común y conocimiento fisiopatológico del médico que se responsabiliza de ellos.

En el prólogo de la quinta edición, mencionaba que la estructura de los capítulos del libro facilitan este objetivo. La estructura de las tablas y algoritmos que contienen, los datos clínicos terapéuticos y pronósticos más recientes han sido analizados de forma objetiva por sus autores y contienen el texto suficiente para poder centrarse en la situación clínica planteada. Sin embargo, siempre permiten al lector dirigirse a sus fuentes (consensos, guías clínicas, metaanálisis, etc.), cuando desee profundizar en detalles de los mismos.

Debo felicitar a los autores de los capítulos por haber conseguido plasmar en ellos el deseo de los coordinadores Dra. Nos y Dr. Hinojosa, y a estos por haber conseguido evolucionar el concepto inicial del libro, sin

perder su objetivo inicial, bien especificado en su título, esto es: facilitar al médico los conceptos, actualizados con sentido crítico, en los que asentar la estrategia diagnóstica, el tratamiento y el seguimiento de estos pacientes, con las variaciones necesarias, acordadas con ellos, en cada circunstancia particular. Es decir, el “texto clásico” que tengo el honor de prologar ha sido, sin duda desde su primera edición, un precursor y una sólida base en la que personalizar el manejo de los pacientes que sufren enfermedades inflamatorias intestinales. El libro *“Conductas de actuación en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Manual práctico”* es un libro conceptual y estructuralmente moderno, que de manera científica, ordenada y racional aúna conceptos difíciles y en ocasiones antagónicos, abre puertas y ofrece posibles soluciones a nuestra tarea diaria.

Muchas gracias en nombre de los que vamos a utilizar esta obra diariamente y enhorabuena por el resultado que edición tras edición han conseguido los autores y los coordinadores.

Miquel Àngel Gassull

Ex Presidente GETTECCU

Ex Presidente de la Europeans Crohn's and Colitis Organization (ECCO)

ÍNDICE

1. Criterios diagnósticos de la enfermedad inflamatoria intestinal...	1
2. Valoración de la gravedad clínica y de la actividad inflamatoria.....	15
3. Tratamiento médico: medidas generales y nutricionales.....	39
4. Tratamiento farmacológico	47
5. Tratamiento médico de la colitis ulcerosa en relación con el patrón clínico y con la gravedad del brote	75
6. Tratamiento médico de la enfermedad de Crohn en relación con el patrón clínico y con la gravedad del brote.....	89
7. Tratamiento de la enfermedad perianal	99
8. Tratamiento de situaciones clínicas especiales: fístulas, masa inflamatoria (con o sin absceso) y estenosis.....	115
9. Indicaciones del tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa	137
10. Manejo clínico de la displasia	159
11. Recurrencia postquirúrgica en la enfermedad de Crohn	173
12. Control de los reservorios ileoanales. Tratamiento de la reservoritis	179
13. Enfermedad inflamatoria crónica intestinal y embarazo	189
14. Tratamiento de las manifestaciones extraintestinales más frecuentes	207

15. Tratamiento de la enfermedad inflamatoria crónica intestinal en la infancia	225
16. Errores más frecuentes en el manejo de pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.....	251
17. Manejo de las infecciones asociadas a tratamiento inmunomodulador. Vacunas	269
18. Tratamiento biológico: situaciones especiales	283

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

A. López San Román

INTRODUCCIÓN Y CONCEPTOS GENERALES

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) agrupa una serie de trastornos de causa desconocida, asociados a una respuesta inmune desmesurada que produce lesiones de profundidad y extensión variable en el intestino. Son de curso crónico, sin tendencia a la curación y con una evolución difícil de predecir, en la que alternan periodos de mayor y menor intensidad sintomática. Cuando hablamos de la enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EICI), nos referimos por lo general a la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis inclasificable (CI).

Es importante unificar la terminología al hablar de la EICI, pues el momento evolutivo en que se encuentre un determinado paciente va a dictar en buena parte la aproximación diagnóstica y terapéutica.

- **Brote**: periodo en el que un paciente con EICI padece síntomas y signos dependientes de la reactivación de su enfermedad.
- **Gravedad**: intensidad del brote, que determina con frecuencia los síntomas del paciente y cuya valoración se hará mediante índices clínicos (ver capítulo 2).
- **Remisión**: disminución (denominada remisión parcial o, en ensayos clínicos, respuesta) o desaparición (remisión completa) de los síntomas y signos de la enfermedad.
- **Enfermedad quiescente**: aplicado a veces a la remisión prolongada, especialmente en el caso de la CU.
- **Curación mucosa**: situación en la que, además de no existir actividad clínica, se constata desaparición de las lesiones intestinales mediante endoscopia.

- **Curación histológica** (sobre todo en la CU): desaparición de las lesiones histológicas que indican actividad de la enfermedad, pudiendo persistir ciertas lesiones crónicas.
- **Recidiva**: reaparición de sintomatología después de un periodo de quiescencia o inactividad de la enfermedad.
- **Recurrencia**: reaparición de la enfermedad después de una resección quirúrgica teóricamente curativa en la EC. Se suele referir a la recidiva endoscópica (reaparición de las lesiones endoscópicas) o a la recidiva clínica (reaparición de los síntomas).
- **Corticodependencia**: la definición es variable; para la ECCO son dependientes de corticoides los pacientes en los que el tratamiento esteroideo no puede reducirse por debajo de los 10 mg/d de prednisona o los 3 mg/d de budesonida en los 3 primeros meses de corticoterapia, o aquellos en los que la actividad de la enfermedad reaparece antes de los 3 meses de suspender los corticoides.
- **Corticorrefractoriedad**: enfermedad que se mantiene en actividad pese al tratamiento con dosis plenas de corticoides.

SOSPECHA CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

La EICI puede debutar de muy distintas maneras, pero en general debe sospecharse ante la presencia crónica o recurrente de algunos de los siguientes signos o síntomas: **rectorragia, dolor abdominal, distensión, episodios de diarrea, tenesmo o urgencia defecatoria, presencia de lesiones perianales y existencia de determinadas manifestaciones extraintestinales o sistémicas.**

Existen otra serie de entidades caracterizadas por producir inflamación crónica del intestino. Unas son de causa conocida (colitis isquémica, tuberculosis, colitis por *Aeromonas*...) y otras aún son idiopáticas (colitis microscópica, colitis segmentaria de la enfermedad diverticular...).

Para el diagnóstico de EICI no existe un patrón de oro y se deben sopesar los datos clínicos y los resultados de endoscopia, anatomía patológica, pruebas de imagen y análisis. El esperar un resultado diagnóstico aislado puede retrasar el tratamiento de una persona con EICI. A la inversa, no debe etiquetarse como EICI la presentación de los síntomas mencionados, solos o en combinación, sobre todo en casos de evolución aguda.

Datos generales de la historia clínica

Existen unos datos que debemos recoger en la historia clínica, que son de gran importancia y son los que se citan a continuación:

Enfermedades asociadas

La diarrea y los síntomas generales pueden presentarse en otras enfermedades, por ejemplo colagenosis, diabetes, hipertiroidismo, etc.

Antecedentes familiares de enfermedades digestivas

Si en la familia cercana hay personas con EICI, nuestra sospecha aumentará. Datos familiares de celíaca o pólipos o cáncer de colon, pueden modificar nuestra aproximación diagnóstica.

Toma de fármacos

Son especialmente importantes los AINE (que pueden producir enteritis y colitis), los antibióticos (diarrea, colitis pseudomembranosa) y otros varios que tienen la diarrea como efecto adverso frecuente o grave (ticlopidina, colchicina, olmesartán...).

Uso de drogas lícitas o ilícitas

El alcohol es causa de diarrea y síntomas generales. La cocaína puede producir enteritis y colitis isquémicas.

Cronicidad o recurrencia

Es vital que mediante una historia bastante detallada, recojamos la presencia de datos que nos indiquen que estamos ante un problema crónico. Algunos importantes serían: duración previa de los síntomas, historia previa de manifestaciones extraintestinales (por ejemplo eritema nodoso, aftas) o de alteraciones no aclaradas (muy típica la anemia de larga evolución). Los cuadros agudos no excluyen EICI pero hacen que tengamos que descartar con cuidado otras causas.

Exposición a patógenos

Nos referiremos sobre todo a viajes, hasta en los 3 años previos, a zonas endémicas de parasitosis (amebas en zonas tropicales, giardias en zonas templadas de menor nivel sanitario) y posibilidad de intoxicaciones o infecciones alimentarias.

Casos en convivientes

Especialmente importantes en las intoxicaciones o infecciones alimentarias.

Síntomas extraintestinales previos

Eritema nodoso, uveítis, artritis.

Hábito sexual

Coito anal receptivo, contacto orofecal, que podrían explicar una proctitis infecciosa o una giardiasis.

Diagnóstico práctico de colitis ulcerosa

La consideración del diagnóstico de CU va a surgir en general al estudiar a un paciente con diarrea, con o sin rectorragia, y pérdida de peso. La diarrea suele ser **diurna y nocturna**, de pequeño volumen, emitida en porciones escasas. El paciente muchas veces nos va a contar que al notar la necesidad de deponer, **solo consigue expulsar moco y sangre**, los llamados espantos rectales. Son bastante característicos el **tenesmo rectal** (**sensación de defecación incompleta**) y la **urgencia deposicional**. Las **manifestaciones sistémicas** (**fiebre o pérdida de peso**) son más frecuentes **en casos extensos**. El dolor abdominal también es menos característico que en la EC, y se presentará más en forma de retortijones (dolor cólico), que se modifican con la deposición.

Los signos clínicos serán por lo general menos claros que en la EC. Puede haber **febrícula**, pero la fiebre, el **dolor intenso**, **los signos peritoneales**, **la taquicardia** y **la hipotensión**, si se presentan, suelen ser indicativos de **enfermedad grave**. El **tacto rectal** mostrará frecuentemente que **el recto está vacío** (la irritación hace que se pierda la función de contención fecal) y **el guante saldrá manchado de sangre**. Puede haber **manifestaciones extraintestinales**, a veces predominantes. La existencia de **fisura o fístula** es mucho más característica de la EC pero no imposible en la CU (**hasta en el 10%**). La prueba diagnóstica que más frecuentemente va a llevar al diagnóstico de CU será una **colonoscopia con ileoscopia y biopsia**.

Diagnóstico práctico de enfermedad de Crohn

Los síntomas de EC son heterogéneos, por lo general incluyen diarrea de más de 6 semanas, dolor abdominal o pérdida de peso. Estos síntomas, especialmente en jóvenes, evocan EC. Son frecuentes los síntomas sistémicos (malestar general, anorexia o fiebre).

La EC de localización ileal se presenta como un cuadro de diarrea, dolor abdominal y síntomas generales. La diarrea suele ser de mayor volumen que en la CU y no suele contener sangre. El dolor lo referirá el paciente a la fosa ilíaca derecha y con frecuencia notará que la ingesta lo hace empeorar. Puede ser cólico o fijo. Si hay participación peritoneal (enfermedad penetrante) en forma de flemón o absceso, el dolor será intenso y fijo.

Si la EC es de localización cólica, su presentación será similar muchas veces a la colitis ulcerosa, aunque puede verse modificada por la coexistencia de afectación de otros tramos del intestino.

Hay otros pacientes que presentan un síndrome general, en el que destacan la pérdida de peso, a veces extrema, y datos de afectación sistémica como anemia, astenia o anorexia. En niños, puede comenzar como un retraso del crecimiento o de la maduración puberal. Ocasionalmente en la presentación pueden dominar las manifestaciones extraintestinales (cutáneas, articulares y oculares) o las perianales incluso como forma de debut (o como recurrentes).

Los datos de la exploración clínica serán frecuentemente más llamativos que en la CU. Entre ellos destacaremos, en pacientes graves, adelgazamiento, aspecto de enfermedad, palidez, sudoración, fiebre. La exploración abdominal suele ser dolorosa, sobre todo en fosa ilíaca derecha. Es posible a veces palpar el íleon engrosado y, en ocasiones, podremos palpar una masa abdominal. La inspección anal y el tacto rectal son obligatorios y pueden mostrar, además de fisuras, fístulas o abscesos, los pliegues perianales (engrosados, edematosos) típicos de la enfermedad de Crohn.

Diagnóstico diferencial enfermedad de Crohn-colitis ulcerosa

Obviamente la participación del intestino delgado señala a la EC. Pero en la EC que afecte al colon exclusivamente será necesario establecer un diagnóstico diferencial entre las dos formas principales de EICI (Tabla I).

Tabla I. Diferencias entre enfermedad de Crohn con participación de colon y colitis ulcerosa.

	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Diferencias clínicas	• Predominan los síntomas sistémicos: malestar, adelgazamiento, fiebre • Diarrea de volumen mayor • Dolor abdominal, a veces masa palpable • Enfermedad perianal	• Predomina la rectorragia • Deposiciones pequeñas y numerosas • Tenesmo • Síntomas generales solo en casos graves • Retortijones
Diferencias endoscópicas	• Recto frecuentemente afectado • Mucosa sana interpuesta entre lesiones • Aftas • Úlceras • Estenosis frecuente • Frecuente afectación ileal	• Recto casi siempre afectado • Afectación casi siempre continua • Superficie mucosa granujienta • Úlceras solo en casos graves • Rara afectación ileal (ileítis por reflujo)
Diferencias histológicas	• Afectación parcheada • La afectación se extiende más allá de la mucosa • Agregados linfoides • Granulomas (40%) • Fibrosis • Metaplasia pilórica • Neutrofilia de lámina propia • Hipertrofia de plexos nerviosos	• Afectación difusa • Limitada a mucosa • Abscesos crípticos • Depleción de mucina y de caliciformes • Distorsión de la arquitectura

Diagnóstico firme de enfermedad inflamatoria intestinal

Es importante recordar que para considerar el diagnóstico de EICI, necesariamente se han debido excluir otras causas, entre las que destacan claramente la **enterocolitis isquémica y las infecciones**.

Existen unos criterios, denominados de **Lennard-Jones**, que permiten definir en un paciente concreto la presencia o no de una EICI. Incluyen cuatro grupos de datos: clínicos, radiológicos, endoscópicos y anatomopatológicos. Se requiere, al menos, la presencia de dos criterios para el diagnóstico, siendo el anatomopatológico el definitivo. Estos criterios se indican en las Tablas II y III.

Tabla II. Criterios diagnósticos de Lennard-Jones para la CU

Criterios clínicos	• Rectorragias • Diarrea crónica (aunque en un 10% de los casos puede haber estreñimiento) • Dolor abdominal • Manifestaciones extraintestinales
Criterios radiológicos	• Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos • Cambios del calibre: estrechamiento de la luz (aumento del espacio recto-sacro), acortamiento del colon, pérdida de haustración
Criterios endoscópicos	• Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable • Exudado o ulceraciones • Hemorragia al roce o espontánea • Pseudopólipos y pólipos • Lesiones característicamente continuas y con afectación prácticamente constante de recto
Criterios anatomopatológicos	• Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de la criptas, microabscesos, depleción de células caliciformes • Menores: infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de la vascularización mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfoide

Tabla III. Criterios diagnósticos de Lennard-Jones para la enfermedad de Crohn.

Criterios clínicos	• Dolor abdominal recurrente • Diarrea • Pérdida de peso • Masa abdominal • Fiebre/febrícula • Enfermedad perianal • Fístulas • Manifestaciones extraintestinales
Criterios radiológicos	• Cambios mucosos: úlceras aftoides, lineales o en espina de rosal, úlceras longitudinales (imagen en empedrado), pólipos inflamatorios, edema de válvulas conniventes • Cambios del calibre: estenosis (signo de la cuerda), dilatación, fístulas, asimetría de las lesiones
Criterios endoscópicos	• En afectación de colon: presencia de aftas, ulceraciones lineales profundas o serpiginosas, aspecto en empedrado (islotes de mucosa normal entre úlceras), estenosis, orificios fistulosos, pseudopólipos y pólipos; lesiones característicamente segmentarias, de extensión variable y con recto frecuentemente indemne. • En afectación de íleon: aftas, úlceras y/o estenosis
Criterios anatomopatológicos (se considera enfermedad de Crohn definida la presencia de granulomas en el estudio histológico junto a otro criterio o, en ausencia de granulomas, la existencia de tres criterios; se define la enfermedad como probable con dos criterios en ausencia de granulomas)	• Mayores: inflamación transmural, granulomas no caseificantes, agregados linfoides (sin centro germinal) • Menores: inflamación de carácter discontinuo, inflamación de la submucosa con arquitectura epitelial conservada, retención de moco con inflamación mínima, fisuras.

Colitis indeterminada y colitis pendiente de clasificar

Hasta en un 10% de los casos, la EICI con afectación del colon presenta características clínicas, radiológicas, endoscópicas y anatomopatológicas que hacen imposible el diagnóstico diferencial entre la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn.

Cuando el diagnóstico definitivo no ha podido establecerse tras una adecuada historia clínica, estudios radiológicos, hallazgos endoscópicos e histológicos desde las biopsias obtenidas, hablamos de colitis inclasificable o no clasificada.

Si el paciente ha sido operado y los cambios histológicos de una pieza de resección, habitualmente tras una colectomía en el contexto de una colitis aguda grave, fulminante o megacolon, no pueden discriminar si se trata de una u otra entidad por aparecer características de ambas, estamos ante una colitis indeterminada.

En el estudio de la colitis inclasificable son de utilidad la endoscopia alta y la cápsula endoscópica, ya que el hallazgo de afectación alta indica que se trata de una EC. La colitis no clasificada seguirá las mismas normas y pautas de tratamiento que la CU.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El diagnóstico diferencial debe establecerse con todas las enfermedades que cursen con un cuadro clínico similar, que al menos comprenda dolor abdominal, diarrea o rectorragias. A destacar:

- Por su frecuencia, el síndrome de intestino irritable, señalado por la ausencia de signos de alarma (anemia, VSG, calprotectina o proteína C reactiva elevadas, pérdida de peso), junto con la normalidad de las exploraciones complementarias.
- En el episodio inicial agudo de la EC de localización ileal o ileocólica debemos considerar todo el espectro de las ileítis agudas y cuadros similares, incluyendo la apendicitis aguda, la patología ginecológica (absceso tubo-ovárico, enfermedad inflamatoria

pélvica, embarazo ectópico) y las ileítis infecciosas (yersiniosis, tuberculosis, amebiasis).

- El problema más común en el diagnóstico diferencial de los cuadros iniciales de la EICI, especialmente la CU y la EC de colon, se presenta con las colitis infecciosas. No siempre una colitis infecciosa tiene cultivo positivo, los autores denominan a estos cuadros colitis agudas autolimitadas. Entre los principales agentes patógenos implicados están *Yersinia* spp., *Shigella* spp., *Campylobacter* spp., la amebiasis y la giardiasis, que producen un cuadro clínico muy similar a la CU.
- En los pacientes inmunodeprimidos (VIH, quimioterapia, trasplante) se pueden producir infecciones intestinales por gérmenes oportunistas como hongos (criptosporidios, isospora), bacterias (*Mycobacterium avium*) o virus (CMV).
- Algunos gérmenes responsables de enfermedades de transmisión sexual (herpes simple, clamidias, *Neisseria gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*) pueden producir un cuadro clínico similar a la CU.
- Las neoplasias digestivas, especialmente el adenocarcinoma de colon y el linfoma intestinal, han de tenerse siempre en cuenta.
- Otras: colitis microscópica, enfermedad celíaca, enfermedad de Behçet, colitis isquémica, colitis asociada a divertículos, colitis por fármacos, hipertiroidismo.

SISTEMÁTICA DIAGNÓSTICA

Una vez establecida la sospecha clínica de EICI mediante la anamnesis y exploración física completa (incluyendo peso, talla, índice de masa corporal y exploración anal), debemos proceder a solicitar una serie de análisis y pruebas complementarias que nos permitan afirmar el diagnóstico.

Determinaciones analíticas

- **Hemograma**. Será frecuente encontrar anemia, y, como indicadores de inflamación, leucocitosis y trombocitosis.
- **Reactantes de fase aguda, que estarán elevados**: VSG, fibrinógeno, proteína C reactiva, orosomucoide, calprotectina fecal.
- **Bioquímica** general: incluyendo pruebas hepáticas (para descartar participación hepática), función renal e iones.
- **Sideremia, vitamina B12 y fólico, albúmina, proteínas totales**.

- **Útiles para el diagnóstico diferencial:** TSH, anticuerpos antitransglutaminasa (enfermedad celíaca), inmunoglobulinas, serología de VIH, etc.
- En diarreas: coprocultivo, GDH o toxina de *Clostridium difficile*, parasitoscopia fecal.
- Los análisis genéticos no forman, hoy por hoy, parte del diagnóstico de la EICI.

Exploraciones complementarias

- **PPD** (tuberculina, Mantoux): obligatorio en ileítis, conveniente en toda sospecha de EC.
- **Colonoscopia**-ileoscopia con biopsias. Es obligatoria y la primera investigación en la sospecha de CU o de EC con afectación cólica.
- **Ecografía** abdominal: puede identificar engrosamiento de asas y presencia de cambios reactivos locales, menos sensible que la resonancia o la TC pero más disponible
- El **tránsito** intestinal baritado ha quedado relegado para su uso en caso de no disponer de entero-resonancia.
- **Enema** opaco. No se emplea prácticamente, salvo en la valoración de estenosis infranqueables por endoscopia.
- **Endoscopia** digestiva alta con biopsias. Si hay sospecha de EC con afectación esofagogastroduodenal y en las colitis inclasificables para descartar afectación gástrica, que indicaría EC.
- **TC** abdominal: dado que somete al paciente a radiación, debe administrarse con cuidado, reservándola para el estudio de las complicaciones sépticas o su sospecha. Puede ser sustituida por una ecografía en muchos casos.
- **Entero-resonancia**. Evalúa adecuadamente extensión y actividad, además de aportar información extraluminal. No irradia.
- **Resonancia magnética** perianal y ecoendoscopia anal, fundamentales en el diagnóstico de la EC perianal.
- **Cápsula endoscópica**. Especialmente útil en la colitis inclasificable y en la alta sospecha clínica de EC con colonoscopia, endoscopia oral y entero-resonancia normales.
- Las pruebas de Medicina Nuclear (gammagrafías) son, actualmente, de muy escaso uso.

Tabla IV. Clasificación ALB (Age, Location, Behaviour) de Montreal de la enfermedad de Crohn.

A. Edad de comienzo (Age)	A1: comienzo hasta los 16 años inclusive A2: comienzo entre los 17 y los 40 años A3: comienzo por encima de los 40 años
L. Localización (Location) Para definir un segmento como afecto es necesaria al menos la presencia de aftas, no es suficiente que haya lesiones menores, como eritema y edema	L1: afecta a íleon distal, incluyendo si se afecta el ciego por continuidad L2: afecta a colon L3: afecta a íleon distal y colon L4: se añade a cualquiera de las anteriores si se afecta tubo digestivo alto (de boca a íleon proximal)
B. Comportamiento (Behaviour) Debe permitirse un periodo de observación, ya que hay cambios de B1 a B2 o B3	B1: comportamiento ni estenosante ni perforante B2: comportamiento estenosante B3: comportamiento perforante (incluye la masa abdominal) p: se añade a cualquiera de las anteriores si hay enfermedad perianal

CLASIFICACIÓN DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

En el año 2006, la Organización Mundial de Gastroenterología emitió una nueva clasificación, conocida como Clasificación de Montreal, que permite dividir los casos de EICI según su extensión y comportamiento (Tablas IV y V).

La clasificación tiene dos implicaciones principales:

- Atender a la heterogeneidad de estos pacientes.
- Unificar criterios entre los clínicos que los atienden.

En el caso de la CU, la clasificación clásica de proctitis, proctosigmoiditis, colitis izquierda, colitis extensa y pancolitis, tiene perfecta validez, y que la graduación de gravedad se puede hacer por los sistemas indicados en el capítulo correspondiente.

Tabla V. Clasificación de Montreal de la colitis ulcerosa.

Extensión	E1. Proctitis ulcerosa. Afectación limitada al recto E2. Colitis izquierda o CU distal. Afectación distal al ángulo esplénico E3. Colitis ulcerosa extensa/Pancolitis. Afectación proximal al ángulo esplénico
Gravedad (Severity)	S0. Remisión clínica, asintomático S1. Leve. Cuatro o menos deposiciones diarias con o sin sangre, ausencia de síntomas sistémicos y marcadores de inflamación normales S2. Moderada. Cinco o más deposiciones diarias, pero con mínimos signos de afectación sistémica S3. Grave. Al menos seis deposiciones diarias, taquicardia de más de 90 l.p.m. Temperatura de más de 37,5°C, hemoglobina menor de 10,5 g/100 ml y VSG mayor de 30 mm/h

BIBLIOGRAFÍA

1. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. Scand J Gastroenterol. 1989; 24 (Suppl 170): 2-6.
2. Van Assche G, Dignass A, Panes J, Beaugerie L, Karagiannis J, Allez M, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). 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.
3. Dignass A, Eliakim R, Magro F, Maaser C, Chowers Y, Geboes K, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1: definitions and diagnosis. J Crohns Colitis. 2012; 6: 965-90.
4. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al; IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. 2011; 60: 571-607.

VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD CLÍNICA Y DE LA ACTIVIDAD INFLAMATORIA

B. Beltrán Niclós, G. Bastida Paz

Las enfermedades inflamatorias crónicas intestinales cursan con períodos de recrudescencia de los síntomas intercalados con períodos de quiescencia o inactividad. Para cuantificar el grado de afectación inflamatoria en estas enfermedades se utilizan los denominados índices de actividad, especialmente útiles como herramienta de medida consensuada en los ensayos clínicos controlados que valoran la eficacia terapéutica.

Existen índices de actividad clínicos, endoscópicos e histológicos y, en ocasiones, mixtos. En la colitis ulcerosa (CU), el más utilizado es el de Truelove-Witts y el de Mayo. En la enfermedad de Crohn (EC), el CDAI (*Crohn's disease activity index*), el de Harvey-Bradshaw y el de Van Hees. Existen también índices cuantitativos endoscópicos e histológicos para gradar las lesiones detectadas en la endoscopia y en el estudio anatomopatológico. Estos índices son especialmente útiles en el contexto de ensayos clínicos controlados, para definir la inclusión de pacientes y para establecer el concepto de recidiva, remisión y éxito terapéutico. Su uso en la práctica clínica es también mayor al considerarse actualmente el control de la enfermedad más allá de los síntomas y considerar la curación mucosa un buen predictor de enfermedad menos agresiva y menos demandante de recursos sanitarios.

En ambas enfermedades, la valoración de la actividad inflamatoria puede realizarse mediante parámetros bioquímicos, uno de los más clásicos es la proteína C reactiva. Recientemente se ha establecido el uso de marcadores fecales, como la calprotectina y lactoferrina fecal. Su valor presenta una adecuada correlación con las lesiones mucosas en las lesiones íleo-cólicas, por lo que su monitorización podría sustituir a la revisión endoscópica en determinadas situaciones.

Tabla I. Clasificación de Montreal de la actividad de la colitis ulcerosa.

	S0: remisión	S1: leve	S2: moderado	S3: grave
Deposiciones al día	Asintomático	≤ 4	> 4	≥ 6
Sangre en las deposiciones	No	Posible	Sí	Presente
Pulso Temperatura Hemoglobina VSG	Normal	Normal	Mínimo o sin síntomas de toxicidad sistémica	90 lpm 37,5°C 10,5 g/dl > 30

En la actualidad, la monitorización y control de la EII considera importante la valoración que realiza el propio paciente desde su propia óptica, para lo cual se han desarrollado y validado cuestionarios específicos de calidad de vida.

ÍNDICES DE ACTIVIDAD EN LA COLITIS ULCEROSA

En la colitis ulcerosa, las manifestaciones clínicas tienen, en general, una buena correlación con la intensidad de la inflamación. Ello es destacable en las formas extensas de la enfermedad. En la colitis distal, y especialmente en la proctitis, puede existir afectación clínica importante en ausencia de expresión analítica. La clasificación de Montreal define la actividad de la enfermedad en 4 grupos: inactiva, enfermedad leve, moderada y grave (Tabla I). El conocimiento de la actividad clínica servirá para determinar la decisión de tratar, del tipo de vía de administración de medicación (oral o intravenosa) e incluso ayudará en la decisión de una intervención quirúrgica.

Índices de actividad clínica en la CU

Los más utilizados son el índice de Truelove-Witts, el *Mayo Clinic Score* y el índice de Lichtiger (los dos últimos utilizados en ensayos clínicos controlados).

Tabla II. Índice de Truelove-Witts original.

Variable	Actividad leve	Actividad grave
Número de deposiciones	< 4	≥ 6
Sangre en las deposiciones	Intermitente	Frecuente
Temperatura (°C)	Normal (afebril)	> 37,5°C
Pulso (latidos/minuto)*	Normal	> 90 lpm
Hemoglobina	Normal	< 75% del valor normal
VSG (mm/ 1ª hora)	< 30	≥ 30

Brote leve: cuando todas las variables se encuentran en la categoría leve. Brote grave: cuando todas se encuentran en grave. Cuando hay variables en ambas categorías, el brote es moderado.

**En el momento de la exploración o en 2 de los últimos 4 días.*

Índice de Truelove-Witts

Es un índice cualitativo que fue diseñado para evaluar la respuesta al tratamiento esteroideo. Diferencia entre enfermedad inactiva y brote leve, moderado o grave. Incluye seis variables sencillas y de cálculo fácil (Tabla II). Es el recomendado para identificar el brote grave por la *European Crohn's and Colitis Organization* (ECCO) y por *The American College of Gastroenterology* (ACG). La principal desventaja de este índice es que no valora la extensión de las lesiones, por lo que en algunos casos de formas distales (especialmente en la proctitis) no es aplicable. Otras limitaciones son que las definiciones de remisión clínica, mejoría, no cambio o empeoramiento no están validadas y que no es suficientemente discriminativo para medir cambios más sutiles en la actividad de la enfermedad.

Índice de Seo o Índice de actividad clínica

Desarrollado mediante técnicas de regresión a partir de 18 variables clínicas, endoscópicas y de laboratorio. En su cálculo se valoran cinco variables clínicas y se calcula como sigue: Índice de actividad = $60 \times (\text{n}^\circ \text{ de deposiciones con sangre}) + 13 \times (\text{n}^\circ \text{ deposiciones}) + 0,5 \times (\text{VSG}) - 4 \times (\text{Hb}) - 15 \times (\text{albúmina}) + 200$. El rango de las puntuaciones es de

50 a 250. Valores inferiores a 150, valores entre 150 y 220 y valores superiores a 220, corresponden a enfermedad leve, moderada y grave, respectivamente. Este índice ha demostrado ser útil en la evaluación de la respuesta terapéutica a corticoterapia iv (mejoría si disminución mayor de 30 puntos), en la predicción de la remisión (si puntuación menor de 180 tras 2 semanas de corticoides iv) y de la necesidad de colectomía (si puntuación mayor de 200 tras 2 semanas de corticoides iv) y también ha mostrado una buena correlación con la actividad endoscópica. Este índice está validado.

Índice de actividad clínica o índice de Rachmilewitz

Es también un índice cuantitativo. Construido para valorar la eficacia de mesalazina frente a sulfasalazina para el tratamiento de la colitis ulcerosa. El índice de actividad clínica (*Clinical activity index –CAI–*) valora 7 variables clínicas: el número semanal de deposiciones, la presencia de sangre en las mismas así como la presencia de fiebre y dolor abdominal; además, incluye dos variables analíticas (VSG y Hb) y la valoración subjetiva del investigador, otorgando a cada una de las variables una puntuación (Tabla III). La puntuación de este índice varía desde 0 a 29 puntos, mayores puntuaciones indican una mayor gravedad de la enfermedad. Valores superiores a 6 corresponden a enfermedad activa. Ha sido validado y la remisión se define como un descenso en la puntuación de 4 puntos.

Índice de Lichtiger

Diseñado para evaluar la respuesta al tratamiento con ciclosporina en el brote grave de CU refractario a corticoides, se denomina también índice de Truelove modificado. Incluye datos objetivos y subjetivos. Tiene una puntuación de 0 a 21 puntos. La respuesta clínica ha sido definida con un valor <10 en 2 días consecutivos y la remisión una puntuación de ≤ 3. No está validado (Tabla IV).

Índice de Ho

Compuesto casi exclusivamente por variables clínicas (número de deposiciones, dilatación cólica –puntuá si presenta en la radiografía el colon transversal mayor de 6 cm– e hipoalbuminemia). El score va de 0

Tabla III. Índice de actividad clínica o índice de Rachmilewitz.

Variable		Puntuación
Número de deposiciones semanales	< 18	0
	18-35	1
	36-60	2
	> 60	3
Sangrado con las deposiciones	No	0
	Ocasional	2
	Frecuente	4
Valoración médica de estado clínico	Bueno	0
	Regular	1
	Malo	2
	Muy malo	3
Dolor abdominal	Ausente	0
	Leve	1
	Moderado	2
	Grave	3
Temperatura (°C)	37-38	0
	> 38	3
Manifestaciones extraintestinales	Eritema nodoso	3 por cada una
	Artritis	
	Iritis	
Datos de laboratorio	VSG > 50 mm/1ª hora	1
	VSG > 100 mm/1ª hora	2
	Hemoglobina < 10 g/dl	4

a 9 puntos. Utilizado para predecir la respuesta a los corticoides: si ≥ 6 puntos es buen predictor de corticorresistencia y de requerimiento de una segunda línea de tratamiento o cirugía. Se ha validado en la predicción de la falta de respuesta a ciclosporina y necesidad de cirugía (80% de los pacientes corticorretractarios responden a ciclosporina si presentan una puntuación < 5 antes del inicio del tratamiento) (Tabla V).

Tabla IV. Índice de Lichtiger.

Variable		Puntuación
Diarrea (número deposiciones/día)	0-2	0
	3-4	1
	5-6	2
	7-9	3
	≥ 10	4
Nocturnidad	No	0
	Sí	1
Sangre en las heces (%)	No	0
	< 50% deposiciones	1
	> 50% deposiciones	2
	En todas las deposiciones (100%)	3
Incontinencia fecal	No	0
	Sí	1
Dolor abdominal/ retortijón	No	0
	Leve	1
	Moderado	2
	Grave	3
Estado general	Perfecto	0
	Muy bueno	1
	Bueno	2
	Regular	3
	Malo	4
	Terrible	5
Peritonismo	No	0
	Leve y localizado	1
	Moderado	2
	Leve-moderado y difuso	3
	Grave o rebote positivo	4
Uso de antidiarreicos	No	0
	Sí	1

Tabla V. Índice de Ho.

Variable	Puntuación
Deposiciones	
< 4	0
4 < 6	1
6 < 9	2
> 9	4
Dilatación cólica (colon transverso > 6 cm)	4
Hipoalbuminemia (< 3 g/dl)	1

Índice de Wamsley o 'Simple Clinical Colitis Activity Index' (SCCAI)

Índice clínico construido a partir de otros índices, utiliza 6 variables clínicas (Tabla VI). Su puntuación es de 0 a 19 puntos. Una puntuación < 2 puntos se considera remisión y una disminución de ≥ 2 (algunos autores proponen ≥ 3) puntos sobre la puntuación basal se considera respuesta.

Índice 'Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index' (PUCAI)

Diseñado específicamente para población pediátrica. Es el único con una validación metodológica correcta. Fácil de utilizar, no incluye marcadores de laboratorio ni endoscopia (Tabla VII). La puntuación varía entre 0 y 85. Una puntuación < de 10 indica remisión, de 10 a 34 actividad leve, de 35 a 64 moderada y una puntuación > de 65 un brote grave. Se considera respuesta clínica un descenso en la puntuación > de 20 puntos.

Índices endoscópicos en la CU

En el contexto de ensayos clínicos y para la definición y gradación de enfermedad activa y remisión se utilizan habitualmente índices endoscópicos, algunos de los más utilizados se expresan en la Tabla VIII. La correlación entre los índices clínico-biológicos y endoscópicos en la colitis ulcerosa es buena. La remisión clínica se acompaña de remisión endoscópica en más del 70% de los casos y el riesgo de recidiva clínica disminuye cuando existe curación endoscópica.

Tabla VI. Índice de Walmsley (*Simple Activity Index*).

Variable		Puntuación
Número deposiciones diurnas	1-3	0
	4-6	1
	7-9	2
	> 9	3
Número deposiciones nocturnas	1-3	1
	4-6	2
Urgencia defecatoria	No	0
	Inmediatez	1
	Incontinencia	2
Sangre en las heces	No	0
	Ocasional	1
	Franca	2
Estado general	Bueno	0
	Regular	1
	Malo	2
	Muy malo	3
	Terrible	4
Complicaciones extraintestinales	Cada manifestación	1

Cuando se indique una colonoscopia en la colitis ulcerosa, se considera adecuada la utilización de un índice endoscópico. Son sencillos de aplicar y resultan especialmente útiles porque permiten unificar criterios de interpretación.

Índices mixtos en la CU

Índice de Mayo o Mayo Clinic Score or the Disease Activity Index (DAI)

Es un índice de actividad que incluye parámetros clínicos y endoscópicos obtenidos mediante una recto-sigmoidoscopia (Tabla IX). Fue construido inicialmente para ser aplicado en pacientes con actividad leve-moderada, su relevancia reside en que ha sido utilizado en múl-

Tabla VII. Índice 'Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index' (PUCAI).

Variable		Puntuación
1. Dolor abdominal	No	0
	Puede ser ignorado	5
	No puede ser ignorado	10
2. Rectorragia	No	0
	Pequeña cantidad en <50% de las deposiciones	10
	Pequeña cantidad en la mayoría de las deposiciones	20
	Gran cantidad (más del 50% del contenido de las deposiciones)	30
3. Consistencia de la mayoría de las deposiciones	Formada	0
	Parcialmente formada	5
	No formada	10
4. Número de deposiciones al día	0-2	0
	3-5	5
	6-8	10
	> 8	15
5. Deposición nocturna	No	0
	Sí	10
6. Actividad diaria	No limitación de la actividad	0
	Limitación ocasional	5
	Limitación total	10

tiples ECC recientes. Su puntuación varía entre 0 y 12. La respuesta completa se considera cuando se obtiene una puntuación de 0 en todos los ítems, aunque el índice ha sido adaptado para distintos estudios. En dos ECC con infliximab en CU, la remisión clínica se definió como una puntuación total $\leq$ de 2 puntos sin ninguna puntuación de cada ítem > 1 , la respuesta parcial se consideró en caso de un descenso ≥ 3 puntos en la puntuación total y un descenso mayor al 30% inicial, con un descenso de al menos 1 punto en el sangrado rectal o una puntuación de 0 o 1. Se ha empleado este índice sin incluir

Tabla VIII. Índices endoscópicos en la colitis ulcerosa.

Powell-Tuck	0 1 2	No hemorragia Hemorragia al roce Hemorragia espontánea
Shuderland	0 1 2 3	Mucosa normal Friabilidad leve Friabilidad moderada Exudación, sangrado espontáneo
UCEIS		
Patrón vascular	1 - Normal 2 - Borramiento parcheado 3 - Borrado	Capilares normales o márgenes borrosos Borramiento parcheado Borramiento completo
Sangrado	1 - No 2 - Mucoso 3 - Luminal leve 4 - Luminal grave	No se observa sangre Restos de sangre coagulada que se lavan Escasa sangre fresca en la luz intestinal Sangrado franco o sangre rezumando
Erosiones/ Úlceras	1 - No 2 - Erosión 3 - Úlcera superficial 4 - Úlcera profunda	Mucosa normal Defectos de continuidad <5 mm Úlceras superficiales >5 mm borde plano Úlcera profunda con borde sobreelevado
Sninsky	0 - Quiescente 1 - Leve 2 - Moderado 3 - Grave	Distorsión o ausencia del patrón vascular Eritema focal o continuo. Friabilidad Moco o pus. Úlceras < 5 mm Úlceras > 5 mm. Hemorragia espontánea
Baron modificado	0 1 2 3 4	Mucosa normal Granularidad. Alteración patrón vascular Friabilidad de la mucosa Microulceraciones sangrado espontáneo Úlceras profundas

la puntuación endoscópica (índice de Mayo parcial) con una buena correlación con el índice completo. Ni el índice ni las definiciones de respuesta o remisión han sido validadas.

Tabla IX. Índice de Mayo.

Variable		Score
Frecuencia defecatoria	Normal	0
	1-2 deposiciones más de lo habitual	1
	3-4 deposiciones al día más de lo habitual	2
	> de 4 deposiciones más de lo habitual	3
Sangrado rectal	Ninguno	0
	Hilos hemáticos en heces en menos de la mitad de las deposiciones	1
	Sangrado visible mezclado con las heces en la mayoría de las deposiciones	2
	Rectorragia sin heces	3
Apariencia endoscópica mucosa	Normal o inactiva	0
	Enfermedad leve (eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve)	1
	Enfermedad moderada (eritema marcado, desaparición patrón vascular, friabilidad, erosiones)	2
	Enfermedad grave (sangrado espontáneo, ulceración)	3
Valoración médica	Normal	0
	Leve	1
	Moderado	2
	Grave	3

Índices histológicos en la CU

La correlación de los índices histológicos con los clínicos y endoscópicos es discreta, de hecho, la ausencia de lesiones endoscópicas (curación o cicatrización mucosa), no refleja una ausencia histológica de inflamación. La inflamación histológica persistente, aguda o crónica, se ha asociado con mayores tasas de reagudización, hospitalización, colectomía y riesgo de neoplasia colorrectal. La actividad histológica se manifiesta con la presencia de neutrófilos en las criptas (criptitis y abscesos de criptas) y finalmente con erosiones y úlceras. La enfermedad quiescente se manifiesta por la ausencia de neutrófilos, aunque puede existir cierto grado de inflamación crónica. Las distintas definiciones de remisión varían entre

Tabla X. Índices histológicos en colitis ulcerosa.

Riley	0	Normal
	1	Infiltrado inflamatorio leve sin destrucción epitelial
	2	Infiltrado inflamatorio moderado sin destrucción epitelial
	3	Marcado infiltrado inflamatorio con leve destrucción epitelial
	4	Marcado infiltrado inflamatorio con evidente destrucción epitelial
Geboes	0	Solo cambios estructurales
	1	Inflamación crónica
	2	Neutrófilos en lámina propia
	3	Neutrófilos en epitelio
	4	Destrucción en criptas
	5	Erosiones o úlceras

normalización de la mucosa cólica y cierto grado de inflamación residual con distorsión de la arquitectura normal. Hay descritos al menos 22 índices histológicos en la colitis ulcerosa, aunque los dos más empleados son el índice de Ryely (1991) y el índice de Geboes (2000). En la Tabla X se recogen ambos índices, el índice de Geobes es el mejor validado y predice la recidiva en pacientes con enfermedad quiescente.

Determinaciones analíticas en la CU

Se ha descrito para la proteína C reactiva (PCR) y el orosomucoide, una correlación positiva con la intensidad y la extensión de la inflamación. Una PCR > 45 mg/L predice en el brote grave la necesidad de colectomía. Los niveles de albúmina, pese a ser también inespecíficos, se correlacionan con la gravedad del brote.

Recientemente se han incluido en la práctica clínica los marcadores fecales como la lactoferrina y sobre todo la calprotectina. La calprotectina es una proteína presente en el citoplasma de los neutrófilos. Puede ser medida en heces y los niveles alcanzados se correlacionan de forma estrecha con la actividad endoscópica e histológica de la colitis ulcerosa. Su mayor valor es para descartar inflamación en caso de valores normales, ya que

la calprotectina puede estar elevada también en pacientes con cáncer de colon y en otras entidades que cursen con inflamación intestinal. Varios estudios sugieren que niveles elevados de calprotectina en pacientes clínicamente inactivos es un excelente factor predictivo de recidiva.

ÍNDICES DE ACTIVIDAD EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

A diferencia de la CU, en la EC, la actividad inflamatoria y la gravedad clínica no siempre van parejas por lo que se precisan índices de actividad específicos para cada situación clínica. Así, en el patrón inflamatorio puede ser útil el CDAI, el índice de Van Hess y el índice de Harvey y en la enfermedad perianal el PDAI o el índice de Present. En la enfermedad estenótica fibrótica pueden existir síntomas (p.e., dolor o diarrea por cuadro suboclusivo) en ausencia de actividad inflamatoria.

Clasificación práctica de la actividad en la enfermedad de Crohn

Se consideran afectos de un brote leve aquellos pacientes ambulatorios capaces de tolerar la alimentación oral y sin síntomas de deshidratación, toxicidad, fiebre alta o presencia de peritonismo o masa abdominal. La enfermedad moderada se considera cuando el paciente presenta fiebre, pérdida de peso, dolor abdominal o sensibilidad a la exploración abdominal, náuseas o vómitos sin hallazgos obstructivos o anemia significativa. En el brote grave existe fiebre alta, vómitos persistentes, obstrucción intestinal, peritonismo, caquexia o evidencia de absceso abdominal.

Índices de actividad clínica en la EC

Para el patrón inflamatorio destacan el CDAI, el índice de Van Hess y el índice de Harvey. En la enfermedad perianal (EPA) se utiliza el PDAI y en la valoración del drenaje fistuloso el índice de Present.

Índice de Best o CDAI

Sigue siendo el más utilizado en los ensayos clínicos controlados. Es el único validado. Incluye ocho variables, siete de ellas clínicas y solo un parámetro analítico (hematocrito). La puntuación final obtenida establece una gradación numérica de la enfermedad que permite discernir pequeños cambios dentro de una misma categoría, algo de lo que adolecen los índices cualitativos (Tabla XI). Precisa 7 días de cumplimentación (antes de

Tabla XI. Índice de Best o CDAI.

	Días	1	2	3	4	5	6	7	Suma x Factor = Subtotal
1. Nº heces líquidas o muy blandas	_____								_____ = _____ x 2 = _____
2. Dolor abdominal (0=No; 1=leve; 2=moderado; 3=grave)	_____								_____ = _____ x 5 = _____
3. Estado general (0=bueno; 1=regular; 2=malo; 3=muy malo; 4=terrible)	_____								_____ = _____ x 7 = _____
4. Número de las siguientes manifestaciones clínicas: · Artritis/artralgia · Iritis/uveítis · Eritema nodoso/pioderma/aftas · Fisura anal/fístula/absceso · Otras fístulas · Fiebre > 38,5 en la última semana									_____ x 20 = _____
5. Tomando antidiarreicos (0=No; 1=Sí)									_____ x 30 = _____
6. Masa abdominal (0=No; 2=Dudosa; 5=Sí)									_____ x 10 = _____
7. Hematocrito Hombre (47%) – Valor actual Mujer (42%) – Valor actual									_____ x 6 = _____
8. Peso corporal (1 – peso/peso estándar) x 100 (añadir o sustraer según el signo)									_____ x 1 = _____
									CDAI = _____

Los apartados 1, 2 y 3 hacen referencia a lo ocurrido al paciente en los 7 días previos a la consulta

Tras la suma se obtendrá una puntuación que corresponderá a:

- CDAI < 150 : No activo
- CDAI 150-220 : Brote leve
- CDAI > 220 y < 450 : Brote moderado
- CDAI > 450 : Brote grave

Tabla XII. Índice de Van Hees.

Parámetro	Multiplicar por
Albúmina sérica (g/L)	__ x -5,48 = ____
V.S.G.	__ x 0,29 = ____
Masa abdominal (No= 1; Sí= 5)	__ x 7,83 = ____
Sexo (Varón= 1; Mujer= 2)	__ x -12,3 = ____
Temperatura (°C)	__ x 16,4 = ____
Consistencia heces (1= formada a 3= líquida)	__ x 8,46 = ____
Resección previa (No= 1; Sí= 2)	__ x -9,17 = ____
Lesiones extraintestinales (No= 1; Sí= 52)	__ x 10,7 = ____
10 x peso/altura ²	__ x -0,22 = ____
Suma total	= ____
Valor del índice = Suma total - 209 = ____	
Índice < 100 : Enfermedad inactiva	
Índice > 100 y < 150 : Brote leve	
Índice > 150 y < 210 : Brote moderado	
Índice > 210 : Brote grave	

la evaluación) **y no es adecuado para ser aplicado en la práctica clínica. Presenta una elevada subjetividad** (el dolor abdominal y el estado general suponen el 39% del valor de la ecuación). Tiene un score de 0 a 600 puntos aproximadamente. Si la puntuación es menor de 150 se considera enfermedad inactiva, entre 150 y 219 brote leve, entre 220 y 450 brote moderado y > 450 brote grave. El CDAI ha sido utilizado para evaluar la eficacia terapéutica a corticoides, budesonida, mesalazina, azatioprina, metotrexato, ciclosporina, metronidazol e infliximab.

Índice de Van Hees

Evalúa 8 variables clínico-analíticas y la existencia de resección intestinal previa. Presenta 2 objeciones: fue basado en un diseño retrospectivo y con una muestra pequeña (68 pacientes) (Tabla XII).

Tabla XIII. Índice de Harvey Bradshaw.

Variables	Puntos
1. Estado general	0 Muy bueno 1 Regular 2 Malo 3 Muy malo 4 Malísimo
2. Dolor abdominal	0 No 1 Ligero 2 Moderado 3 Intenso
3. Número de deposiciones líquidas diarias (n puntos)	
4. Masa abdominal	0 No 1 Dudosa 2 Definida 3 Definida y dolorosa
5. Complicaciones	1 Artralgia 1 Uveítis 1 Eritema nodoso 1 Aftas 1 Pioderma gangrenoso 1 Fístula anal 1 Otras fístulas 1 Abscesos

Puntuación: < 6 leve; 6-12 moderada; > 12 grave.

Índice de Harvey-Bradshaw

Puntúa 5 variables clínicas. El diseño fue prospectivo, realizado en 112 pacientes. Presenta una correlación positiva con el CDAI. Es, por su sencillez, el índice más utilizado en la valoración clínica de los pacientes hospitalizados (Tabla XIII).

Tabla XIV. Índice de Present o valoración del drenaje fistuloso.

Valoración	Definición
El cierre de fístula individual se define como la ausencia de drenaje a pesar de compresión digital	
Mejoría	Descenso $\geq$ 50% de fístulas que drenaban durante al menos 2 visitas consecutivas (al menos 4 semanas)
Remisión	Cierre de todas las fístulas que drenaban en al menos 2 visitas consecutivas (al menos 4 semanas)

PDAI (Perianal Disease Activity Index)

Actualmente no existe ningún índice de actividad de EPA que haya sido validado. El índice que mejor valora la función o calidad de vida de los pacientes con EPA es el PDAI (ver capítulo 7, Enfermedad perianal).

El CDAI fue desarrollado para medir la actividad de la enfermedad en pacientes cuyos síntomas provienen fundamentalmente de la enfermedad luminal, por ello no es útil en los pacientes cuyos síntomas provienen fundamentalmente de la enfermedad perianal. El PDAI supone un índice funcional de actividad que valora aspectos esenciales de la calidad de vida. Evalúa 5 categorías que pueden verse afectadas por la presencia de fístulas: drenaje, dolor, restricción de la vida sexual, tipo de enfermedad perianal y grado de induración. Cada categoría está graduada con una escala de 5 puntos (no síntomas= 0; síntomas severos= 5). A mayor puntuación, mayor gravedad. No está validado.

Índice de Present o de valoración del drenaje fistuloso

Es útil en pacientes cuyo síntoma primario es el drenaje de fístulas enterocutáneas o perianales ya que a menudo presentan un CDAI bajo (el ítem "drenaje fistuloso" solo contribuye 20 puntos del CDAI) (Tabla XIV).

Índices endoscópicos en la EC

La valoración endoscópica de la enfermedad de Crohn es más compleja que la de la colitis ulcerosa. El índice endoscópico validado en la

Tabla XV. CDEIS (Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity).

	Segmentos explorados					Suma =	Total
	Recto	Sigma y colon izdo.	Trans- verso	Colon dcho.	Íleon		
Úlceras profundas (12 puntos en cada casilla si presentes, 0 si no)							Total 1
Úlceras superficiales (6 puntos en cada casilla si presentes, 0 si no)							Total 2
Longitud afecta (en cm) en cada segmento explorado							Total 3
Superficie ulcerada (en cm) en cada segmento explorado							Total 4

Total 1 + Total 2 + Total 3 + Total 4 = Total ANúmero de segmentos total o parcialmente explorados = nTotal A/n = Total BAñadir 3 puntos si existen estenosis ulceradas, 0 si no = CAñadir 3 puntos si existen estenosis no ulceradas, 0 si no = DCDEIS: Total B + C + D =

enfermedad de Crohn para las formas con afectación cólica es el *CDEIS* (*Crohn's disease endoscopic index of severity*). El cálculo del índice incluye la valoración de cuatro variables en los distintos segmentos intestinales explorados (Tabla XV).

Tabla XVI. SES-CD (*Simplified Endoscopic activity Score for Crohn's Disease*).

	Recto	Sigma y colon izdo.	Transverso	Colon dcho.	Íleon	Total
Presencia y tamaño de las úlceras (puntuar de 0 a 3)						
Extensión de superficie ulcerada (puntuar de 0 a 3)						
Extensión de superficie afectada (puntuar de 0 a 3)						
Presencia y tipo de estenosis (puntuar de 0 a 3)						
					Total	

La cicatrización o curación de las lesiones mucosas es el objetivo terapéutico más relevante del tratamiento en la enfermedad ya que previene la aparición de complicaciones y significa una más completa y adecuada remisión. Puesto que el CDEIS requiere un cálculo complejo, recientemente se ha desarrollado un índice simple, reproducible, fácil de aplicar y con una adecuada correlación con el CDEIS, el *SES-CD (simplified endoscopic activity score for Crohn's disease)*. Actualmente, estos índices no tienen especial aplicabilidad clínica y su utilidad se limita a la valoración de la actividad endoscópica y de la remisión en el contexto de ensayos clínicos controlados (Tabla XVI).

En la valoración de la recurrencia postquirúrgica, el índice endoscópico utilizado es el de Rutgeerts (ver capítulo 11, Recurrencia postquirúrgica).

Marcadores serológicos y fecales en la EC

La PCR se eleva de forma precoz en el brote y tiene un descenso rápido tras la respuesta al tratamiento, dado que su vida media es de 19 h, por lo cual se puede usar para monitorizar la respuesta. Se ha comprobado que una PCR elevada (> 5 mg/L) se asocia a una mayor respuesta a cualquiera de los tratamientos biológicos, probablemente porque evita la inclusión de pacientes con síntomas que no son secundarios a la propia actividad.

La facilidad de acceso a marcadores fecales, el hecho de que sean más específicos de inflamación intestinal que los marcadores serológicos y la posibilidad de que puedan ahorrar en ciertos contextos pruebas endoscópicas han posicionado a la calprotectina en práctica clínica. Es útil para monitorizar la actividad inflamatoria, mostrando una excelente correlación con la inflamación endoscópica e incluso con la histológica.

Técnicas de imagen para valorar la inflamación en la EC

En los últimos años la enterografía por resonancia nuclear magnética (ERM) se ha posicionado como una excelente técnica para valorar la extensión de la EC en el intestino delgado así como monitorizar la actividad inflamatoria. Además, la posibilidad de realizar estudios dinámicos de captación de contraste parece conferir capacidad a la técnica para distinguir inflamación de la afectación fibrótica. Varios autores han intentado desarrollar un índice de actividad inflamatoria. Entre ellos destaca el desarrollado por Rimola et al., el índice MaRIA, el cual ha sido validado y se correlaciona adecuadamente con el CDEIS. El índice considera el edema, la ulceración, el engrosamiento parietal y la captación del contraste según la siguiente fórmula:

$$\text{MaRIA (segmento)} = 1,5 \cdot \text{engrosamiento parietal (mm)} + 0,02 \cdot \text{incremento de captación contraste relativo} + 5 \cdot \text{edema} + 10 \cdot \text{ulceración}$$

La RM es una técnica cara, no disponible en todos los centros, y requiere un entrenamiento por personal cualificado que establezca los protocolos y consensúe la aplicación de los mismos. No hay que olvidar que otras técnicas de imagen menos costosas y menos invasivas, como la ultrasonografía, siguen siendo útiles para localizar el tramo de afectación

y la actividad inflamatoria en los mismos, aunque no ofrecen índices validados que nos permitan una valoración tan ajustada de la inflamación como con la ERM.

CALIDAD DE VIDA

El uso de las medidas de calidad de vida relacionada con la salud ha aumentado considerablemente en los últimos años ya que las medidas de resultado tradicionales no son lo suficientemente sensibles para analizar el impacto de determinadas intervenciones sobre el paciente. Esto es debido a que, además de los síntomas habituales (diarrea, rectorragia, dolor abdominal, etc.) que contribuyen a deteriorar la calidad de vida de los pacientes, éstos suelen referir con frecuencia fatiga, alteración de la calidad del sueño, incapacidad para realizar sus rutinas habituales o para disfrutar de actividades de ocio, lo que contribuye a deteriorar su calidad de vida.

Existen dos tipos de cuestionarios de calidad de vida, los genéricos y los específicos. Los cuestionarios genéricos han sido diseñados para ser aplicados a una amplia variedad de poblaciones y afecciones. Permiten hacer comparaciones de estados de salud entre pacientes con diferentes enfermedades. Tienen el inconveniente de que pueden no ser lo suficientemente sensibles a cambios clínicos significativos. Entre los cuestionarios genéricos hay que destacar el SF-36 o el EuroQol. Los cuestionarios específicos se adecúan más a los problemas de los pacientes y son más sensibles a los cambios clínicamente significativos. Tienen el inconveniente principal de no poder aplicarse a la población general, por lo que no se pueden obtener valores de referencia y no se pueden comparar distintas afecciones. Entre ellos destacan *The rating form of IBD patient concerns* (RFIPC), *Cleveland Clinic IBD scale* o el *Inflammatory Bowel Disease Questionnaire* (IBDQ). Este último, en sus distintas modalidades, está traducido y validado al castellano y está disponible en el área de socios de GETECCU (www.geteccu.org) por gentileza de su autor.

IBDQ

El IBDQ en el momento actual es el cuestionario más extensamente validado y el más frecuentemente utilizado en investigación general de la EII. Ha sido utilizado en múltiples estudios para determinar la repercusión de la

enfermedad sobre la calidad de vida en sus distintas dimensiones. El IBDQ también se ha mostrado como media válida de la respuesta terapéutica, ya que refleja rápidamente los cambios en la calidad de vida de los pacientes. La mayoría de los tratamientos disponibles en la EI como mesalazina, budesonida, ciclosporina, Infliximab, adalimumab, natalizumab, leucocitoaféresis o la cirugía han mostrado beneficio medido mediante el IBDQ.

IBDQ-32

Es específico, autoadministrado y formado por 32 ítems distribuidos en 4 dimensiones: síntomas intestinales, síntomas sistémicos, función emocional y función social. Las respuestas están estructuradas en una escala de Likert de 7 puntos en la cual al 1 le corresponde la peor función y al 7 la mejor, por lo que el rango de la puntuación global del IBDQ abarca de 32 a 224 puntos. El tiempo necesario para cumplimentar el cuestionario es de aproximadamente 15-30 minutos. Ha sido validado y traducido a múltiples lenguas, entre ellas al castellano. Se ha propuesto una puntuación de 168 puntos (5,25 puntos en una escala de 1-7) para considerar al paciente en remisión y una diferencia en el IBDQ mínima de 27 puntos (0,84 en una escala de 1-7) para considerar respuesta (descenso en el CDAI mayor de 100 puntos).

IBDQ-36

Desarrollado para pacientes ambulatorios, contiene 36 ítems y una quinta dimensión llamada funcional. Tanto en la EC como en la CU, puntúa de forma significativamente peor durante los brotes de la enfermedad que durante las épocas de remisión. Además, durante los brotes, se afectan principalmente las dimensiones que valoran los síntomas digestivos (como la diarrea o el dolor abdominal) y los síntomas sistémicos (como la astenia o la fatigabilidad), mientras que la función social está menos limitada. Sin embargo, durante los períodos de remisión mejoran todas las dimensiones, aunque persiste con mayor afectación la dimensión de los síntomas sistémicos.

IBDQ-9

Recientemente se ha desarrollado una versión simplificada del IBDQ, con nueve ítems. El IBDQ-9 tiene un adecuado poder discriminativo entre

recidiva clínica y remisión, tanto en la CU como en la EC y una buena correlación con los índices endoscópicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. D'Haens G, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical therapy in adults with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007; 132: 763-86.
2. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013; 7: 982-1018.
3. Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2011; 5: 477-83.
4. Daperno M, Castiglione F, de Ridder L, et al. Results of the 2nd part Scientific Workshop of the ECCO. II: Measures and markers of prediction to achieve, detect, and monitor intestinal healing in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2011; 5: 484-98.
5. Travis SP, Schnell D, Krzeski P, et al. Developing an instrument to assess the endoscopic severity of ulcerative colitis: the Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS). *Gut*. 2012; 61: 535-42.
6. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology*. 2007; 133: 423-32.
7. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013; 7: 827-51.
8. Lewis JD. The utility of biomarkers in the diagnosis and therapy of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2011; 140: 1817-1826.
9. Lin JF, Chen JM, Zuo JH, Yu A, Xiao ZJ, Deng FH, et al. Meta-analysis: fecal calprotectin for assessment of inflammatory bowel disease activity. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20: 1407-15.
10. Rimola J, Ordás I, Rodríguez S, García-Bosch, 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*. 2011; 17: 1759-68.
11. Masachs M, Casellas F, Malagelada JR. Spanish translation, adaptation, and validation of the 32-item questionnaire on quality of life for inflammatory bowel disease (IBDQ-32). *Rev Esp Enferm Dig*. 2007; 99: 511-9.

TRATAMIENTO MÉDICO: MEDIDAS GENERALES Y NUTRICIONALES

E. Domènech Morral, E. Cabré Gelada

VALORACIÓN GENERAL INICIAL DEL PACIENTE CON EICI ACTIVA

La evaluación clínica y analítica permite valorar la gravedad del brote de actividad y, por tanto, decidir sobre la necesidad de ingreso hospitalario y el tratamiento a instaurar.

Valoración clínica: anamnesis detallada acerca de la sintomatología; **número, aspecto y consistencia** de las deposiciones, **existencia de clínica rectal** (tenesmo, urgencia, esputo rectal), **existencia y características del dolor abdominal y de síntomas sistémicos**.

Exploración física: **constantes vitales, inspección general** (especial atención a piel y articulaciones), **palpación abdominal** (peritonismo, masas), **auscultación cardiorrespiratoria y abdominal y tacto rectal e inspección de la región perianal**.

Valoración analítica: será suficiente un hemograma con fórmula leucocitaria, ionograma, albúmina sérica y reactantes de fase aguda (fundamentalmente proteína C reactiva, si bien la VSG es necesaria para el cálculo de alguno de los índices de actividad). La determinación de calprotectina fecal puede ser también de utilidad.

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

Estudios microbiológicos: es aconsejable la realización de coprocultivos y, especialmente, determinación de toxina de *C. difficile* en heces (independientemente de que haya recibido tratamiento antibiótico) en los pacientes que presentan brotes graves o brotes de actividad de la EICI con evolución tórpida. La determinación de parásitos en heces en

nuestro medio únicamente debe realizarse en el debut de la EII o cuando haya sospecha clínica o contexto epidemiológico que lo justifiquen. Es aconsejable cursar serología del virus de la hepatitis B, prueba de la tuberculina o IGRA (como previsión de un potencial tratamiento con agentes anti-TNF) y serología IgG-CMV (para descartar reactivación en caso de refractariedad).

Rx abdomen simple: debe realizarse en todo paciente con EICI que ingrese por brote de actividad o complicaciones relacionadas. En el caso de EICI en brote grave con afectación extensa de colon, se aconseja su realización cada 24-48 horas.

Rx tórax: debe disponerse de ella como previsión de un potencial tratamiento con agentes anti-TNF.

Colonoscopia: la colonoscopia completa no debe realizarse en brotes graves de enfermedad cólica (riesgo de megacolon/perforación). La realización de rectosigmoidoscopia con biopsias puede ser útil para descartar sobreinfección por CMV en los casos de CU corticorrefractaria o para evaluar la actividad endoscópica (véase capítulo 5).

EnteroRM, enteroTC: no existen contraindicaciones específicas. En caso de obstrucción intestinal no debe administrarse contraste oral.

MEDIDAS GENERALES

Anticoagulación profiláctica: la elevada incidencia y mortalidad asociada de enfermedad tromboembólica en los pacientes con EICI en brote de actividad, justifica el empleo de anticoagulación profiláctica al menos en brotes graves o brotes leve-moderados asociados a otros factores de riesgo para trombosis venosa (inmovilización, obesidad, ...).

Antibioterapia: indicada en caso de infecciones intestinales (*Salmonella*, *Shigella*, *Clostridium difficile*...). Como la propia afectación intestinal puede actuar como origen de sepsis, y a pesar de que la propia EICI puede cursar con fiebre, se aconseja cobertura antibiótica de bacilos Gram negativos (BGN) y gérmenes anaerobios en caso de

brote de actividad con fiebre y hemograma séptico sin otra focalidad infecciosa. La antibioterapia no aumenta la eficacia del tratamiento específico de la EICI.

MEDIDAS NUTRICIONALES

La EICI comporta un aumento del catabolismo y de las pérdidas proteicas, así como, en ocasiones, anorexia o malabsorción intestinal. Todo ello se traduce en un aumento de los requerimientos energéticos y una elevada incidencia de malnutrición energético-proteica, más acentuada en pacientes hospitalizados y especialmente en la enfermedad de Crohn. Por esta razón, debe valorarse el soporte nutricional en todo paciente con EICI activa. Es imprescindible la valoración del estado nutricional (albúmina sérica, parámetros antropométricos) (Tablas I y II). En caso de que no exista malnutrición, podremos optar por dieta oral convencional,

**Tabla I. Cálculo requerimientos energéticos
(fórmula de Harris-Benedict).**

GMB (hombres) = $66,47 + 13,75 \times (\text{peso ideal}) + 5 \times (\text{altura}) - 6,76 \times (\text{edad})$

GMB (mujeres) = $665,1 + 9,56 \times (\text{peso ideal}) + 1,85 \times (\text{altura}) - 4,6 \times (\text{edad})$

Gasto energético total = GMB $\times$ Factor de actividad $\times$ Factor de agresión

Factor de actividad: - Encamado = 1,2

- No encamado = 1,3

Factor de agresividad: - Cirugía menor = 1,1

- Cirugía mayor = 1,2

- Infección leve = 1,2

- Infección moderada = 1,4

- Infección grave = 1,6

- Traumatismo = 1,35

- Traumatismo craneal = 1,6

- Quemados

40% superficie corporal = 1,5

60% superficie corporal = 1,9

Para evitar el sobrestimar los requerimientos energéticos se propone lo siguiente:

- Para repleción GMB $\times$ 1,5

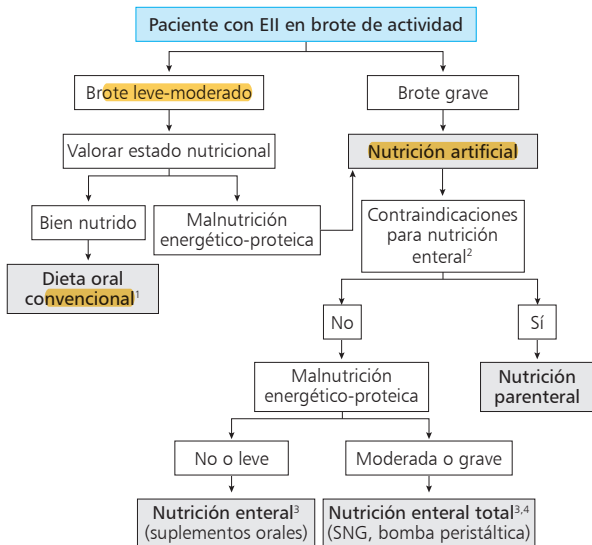
- Para mantenimiento GMB $\times$ 1,3

Tabla II. Tabla de peso estándar según talla y sexo.

Mujeres		Hombres	
Talla (cm)	Peso (kg)	Talla (cm)	Peso (kg)
148	52,4	158	61,9
149	52,8	159	62,2
150	53,1	160	62,6
151	53,6	161	62,9
152	54,1	162	63,3
153	54,5	163	63,7
154	55,0	164	64,1
155	55,4	165	64,6
156	55,9	166	65,0
157	56,4	167	65,5
158	57,0	168	66,0
159	57,5	169	66,6
160	58,1	170	67,1
161	58,6	171	67,6
162	59,1	172	68,1
163	59,6	173	68,7
164	60,2	174	69,2
165	60,7	175	69,7
166	61,3	176	70,3
167	61,9	177	70,8
168	62,4	178	71,3
169	62,9	179	71,9
170	63,4	180	72,4
171	63,9	181	73,0
172	64,5	182	73,6
173	65,0	183	74,3
174	65,5	184	74,3
175	66,0	185	75,5
176	66,6	186	76,2
177	67,2	187	76,9
178	67,7	188	77,6
179	68,3	189	78,2
180	68,8	190	78,8
181	69,3	191	79,6
182	69,8	192	80,4
183	70,3	193	81,2

nutrición enteral o parenteral, dependiendo de la gravedad del brote de actividad, tolerancia digestiva y características del paciente (Fig. 1).

Figura 1.



1 No existen argumentos en la actualidad para la utilización de dietas "de exclusión". La dieta oral debe ser normal y equilibrada. Los lácteos no deben suprimirse a no ser que se constate intolerancia a la lactosa, en cuyo caso, puede que el paciente tolere determinados productos lácteos (yogur, queso). La supresión de la fibra dietética solo está indicada ante la existencia o sospecha de estenosis intestinal.

2 Intolerancia alimentaria (vómitos), hemorragia intestinal masiva, perforación intestinal, megacolon tóxico, fistulas entéricas proximales (duodenales o medioyeyunales), íleo paralítico, obstrucción intestinal.

3 En general, se recomienda el uso de dietas con proteína entera (poliméricas –menor osmolaridad que las elementales, menos incidencia de diarrea–), sin un elevado contenido lipídico y cuya fuente de carbohidratos no sea lactosa, sacarosa u otros disacáridos (preferible maltodextrinas o polímeros de glucosa).

4 En caso de nutrición enteral total (NET) se aconseja su administración por sonda nasogástrica de alimentación flexible y fina (9 french), mediante bomba de perfusión peristáltica continua. En general, para comprobar la tolerancia a la NET, esta suele introducirse progresivamente (la mitad del volumen el primer día e incrementar hasta alcanzar el volumen deseado en 3-4 días).

Es necesario recordar que la nutrición enteral puede tener un efecto terapéutico primario sobre la EC activa, especialmente en pacientes pediátricos.

Suplementación con minerales y oligoelementos

Potasio. Es frecuente la aparición de hipopotasemia en el contexto de brotes de actividad grave en pacientes con afectación cólica extensa.

Magnesio. Deben determinarse sus niveles en todo paciente que vaya a ser tratado con ciclosporina y suplementarse si procede, ya que su déficit aumenta el riesgo de crisis comicial.

Folatos. Su suplementación de forma sistemática está indicada en caso de tratamiento a largo plazo con salazopirina o metotrexato. Dada su igual eficacia, es preferible el uso de ácido fólico al de ácido folínico por su menor coste económico.

Calcio y vitamina D. Debe administrarse en todo paciente que deba seguir tratamiento con esteroides sistémicos durante un periodo mínimo de 2-3 meses, para prevenir la pérdida de masa ósea asociada al tratamiento.

Cobalamina. Su suplementación está indicada siempre en caso de re-secciones ileales amplias o afectación amplia del íleon terminal. Deben determinarse sus niveles en caso de enfermedad ileal y proceder en consecuencia.

Hierro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cabré E. Vitamin and trace-element deficiencies in inflammatory bowel diseases. Monitoring and management. En: Cabré E, Domènech E, eds. Proceedings of the XVII "Miquel Angel Gassull" Course on Inflammatory Bowel Diseases (CD edition). Barcelona: Bocementium S.L.; 2010. p. 103-12.
2. Gassull MA, Cabré E. Nutrición y enfermedad inflamatoria intestinal. En: Gassull MA, Gomollón F, Hinojosa J, Obrador A, eds. Enfermedad inflamatoria intestinal, 3ª ed. Madrid: Arán Ediciones, S.L.; 2007. p. 497-507.

3. Lochs H, Dejong CHC, Hammarqvist F, Hébuterne X, León-Sanz M, Schütz T, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology. Clin Nutr. 2006; 25: 260-74.
4. Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, Chan AK, Griffiths AM, Leontiadis GI, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. Gastroenterology. 2014; 146: 835-48.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

I. Marín Jiménez, L. Menchén Viso

El arsenal terapéutico actual para el tratamiento de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende la utilización de aminosalicilatos, corticoides, antibióticos, probióticos, inmunomoduladores, y fármacos biológicos. Los objetivos fundamentales del tratamiento médico en la EII son evitar la mortalidad, inducir y mantener la remisión libre de esteroides y conseguir la mejor calidad de vida posible de los pacientes.

AMINOSALICILATOS

Los aminosalicilatos son fármacos que contienen en su estructura la molécula del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA o mesalazina). Son uno de los principales agentes en el tratamiento de los pacientes con colitis ulcerosa (CU), tanto para la inducción de la remisión como para el mantenimiento de la misma, habiendo también demostrado ser eficaces en la profilaxis del desarrollo de carcinoma colorrectal en los pacientes con EII y afectación colónica.

Presentaciones y dosis

El primer aminosalicilato empleado en el tratamiento de la CU fue la sulfasalazina, un medicamento que combina dos principios activos que son la sulfapiridina y el 5-ASA. Posteriormente se descubrió que la sulfapiridina actuaba fundamentalmente como transportador del 5-ASA, permitiendo que este llegara al colon para ejercer su acción, y aportaba más efectos secundarios que ventajas a la combinación de ambos fármacos. Esto llevó al desarrollo de diferentes formulaciones (tanto orales como de administración rectal) que contenían únicamente 5-ASA (ver tablas I y II). Estas presentaciones permiten la llegada de dosis altas de 5-ASA al colon mediante recubrimientos o formas de liberación específicas que las protegen de la degradación gástrica o de la liberación muy proximal; también las formulaciones tópicas anales (supositorio, espuma

Tabla I. Presentaciones de aminosalicilatos orales.

Tipo	Recubrimiento/ Sistema de liberación	Forma galénica	Presen- tación	Lugar de liberación
Sulfasalazina				
Salazopyrina®	Recubrimiento gastroresistente (5ASA- sulfapiridina mediante enlace "azo")	Comprimidos	500 mg	Colon
Mesalazina (5-ASA)				
Claversal®	Eudragit-L	Comprimidos	500 mg	Yeyuno- íleon-colon
Lixacol®	Eudragit-S	Comprimidos	400 mg	Íleon-colon
Asacol®	Eudragit-S	Comprimidos	800 mg	Íleon-colon
Pentasa®	Microgránulos de etilcelulosa	Sobres de gránulos	1 g y 2 g	De duodeno a recto
Salofalk®	Eudragit-L con matriz granular	Sobres de gránulos	500 mg, 1 g, 1,5 g y 3 g	Íleon distal y colon
Mezavant®	Eudragit-S con sistema multimatricial	Comprimidos	1,2 g	Íleon terminal y colon

y suspensión rectal –enema–) permiten alcanzar concentraciones elevadas de 5-ASA en la mucosa colónica distal.

Las dosis habitualmente empleadas son:

- Vía oral (preferiblemente en dosis única diaria para favorecer el cumplimiento terapéutico):
 - Sulfasalazina a dosis de 4 g/d (con la sulfasalazina la administración en dosis única diaria puede ser muy mal tolerada) para inducir la remisión y 2 g/d para mantenimiento.

Tabla II. Presentaciones de aminosalicilatos tópicos rectales.

	Tipo	Dosis	Alcance
Mesalazina (5-ASA)			
Claveral®	Supositorio	500 mg	Recto
	Espuma	1 g	Recto-sigma
Pentasa®	Supositorio	1 g	Recto
	Suspensión rectal	1 g/100 ml	Recto-sigma-descendente
Salofalk®	Supositorio	1 g	Recto
	Espuma	1 g	Recto-sigma
	Suspensión rectal	4 g/60 ml	Recto-sigma-descendente

- 5-ASA: dosis mínima de 2,4 g/d (probablemente mejor si usamos ≥ 3 g/d) para inducción de remisión y dosis mínima de 1,5 g/de 5-ASA para mantenimiento.
- Vía rectal (en todos los pacientes con brotes, sea cual sea su extensión; no hay sulfasalazina rectal disponible en España): supositorios en proctitis, espuma en rectosigmoiditis y enemas en colitis izquierda o extensa; dosis mínima de 1 g/d para inducción de remisión y de 1 g, 2 o 3 veces por semana para el mantenimiento de la misma.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción del 5-ASA, descrito recientemente, se basa en su efecto como agonista del PPAR- γ , un factor de transcripción que juega un papel crucial en el mantenimiento de la integridad mucosa intestinal.

Indicaciones

- **Aminosalicilatos orales:** inducción (siempre combinados con tratamiento tópico) y mantenimiento de la remisión en el brote leve-moderado de CU (excepto afectación aislada rectal que puede tratarse solo con tratamiento tópico).
- **5-ASA tópico:** inducción de remisión en CU de cualquier extensión (asociados a 5-ASA oral en todos los casos excepto en proctitis) y mantenimiento de la remisión en CU distal.

- Se puede valorar el empleo de sulfasalazina en pacientes con EC leve con afectación colónica; no existe evidencia sólida para recomendar el empleo de 5-ASA en pacientes con EC.

Efectos secundarios

- **Sulfasalazina**: la mayoría de los efectos adversos aparece en los primeros meses de tratamiento, y su incidencia disminuye con su empleo continuado. Los efectos adversos más frecuentes (aparecen hasta en el 33% de los pacientes) se producen sobre el sistema nervioso central (cefalea y vértigos) y a nivel digestivo (anorexia, náuseas, vómitos y dolor abdominal). En un 10-20% de los casos obligan a suspender la medicación. También se ha descrito oligospermia en el 72% de los varones tratados, que es reversible tras 3 meses de suspensión del tratamiento. Otros efectos adversos menos frecuentes son: toxicidad hematológica (macrocitosis, leucopenia, neutropenia y anemia megaloblástica), anemia hemolítica en pacientes con déficit de G6PDH, toxicidad renal, toxicidad hepática, y muy raras veces neumonitis o miocarditis en el contexto de un cuadro de hipersensibilidad sistémico.
- **5-ASA**: la mesalazina tiene un excelente perfil de seguridad. Sus efectos secundarios son raros, pudiendo producir cuadros por hipersensibilidad (neumonitis, miocarditis), y nefritis intersticial.

Monitorización

En pacientes con insuficiencia renal previa, comorbilidad relevante o cotratamiento con fármacos nefrotóxicos, se recomienda control periódico analítico de función renal. En el resto de pacientes no existe acuerdo, pero muchos autores recomiendan control analítico semestral de la función renal.

CORTICOIDES

Los esteroides son fármacos de primera línea para el control de los brotes moderados-graves de los pacientes con EII. Son, probablemente, los medicamentos que más remisiones han inducido en las fases agudas de la EII (y más vidas han salvado) y que más efectos secundarios han producido por prolongar su uso de forma incorrecta.

Tabla III. Corticoides sistémicos.

Principio activo	Dosis equivalente (mg)	Potencia mineral corticoide	Presentaciones disponibles (ejemplos)
Orales			
Hidrocortisona	20	1	Actocortina® 100 mg i.v.
Prednisona	5	0,8	Dacortín®, Prednisona Alonga® (2,5, 5, 10, 30, 50 mg v.o.)
6-metilprednisolona	4	0,5	Urbason®, Solumoderin® (20, 40 mg i.v.)
Deflazacort	6-7,5	0,5	Dezacor®, Zamene® (10, 30 mg v.o.)
Tópicos			
Triamcinolona	4	0	Proctosteroid® aerosol espuma 10 mg

Presentaciones y dosis

Existen dos tipos fundamentales de corticoides empleados en la EII: los “clásicos”, con una gran biodisponibilidad y una toxicidad muy significativa, y los “nuevos corticoides” (corticoides de baja disponibilidad), que tienen una gran potencia esteroidea en determinadas localizaciones del intestino y colon, pero con un gran metabolismo de primer paso hepático que bloquea de forma muy importante su paso a la circulación sistémica (ver tablas III y IV).

La dosis habitual de corticoides sistémicos orales para el manejo de un brote moderado de EII es de 1 mg/kg/d de prednisona v.o. y en casos de brote grave se trataría con 1 mg/kg/d i.v. La budesonida oral se emplea a dosis de 9 mg/d (habitualmente 3 comprimidos de 3 mg en dosis única

Tabla IV. Corticoides de baja disponibilidad.

Principio activo	Presentaciones disponibles
Orales	
Budesonida	Entocord® cápsulas 3 mg; Intestifalk® 3 cápsulas 3 mg; Intestifalk® uno granulado 9 mg
Dipropionato de beclometasona	Clipper® 5 mg comprimidos
Tópicos	
Budesonida	Entocord® enemas 2 mg; Intestifalk® espuma rectal 2 mg
Dipropionato de beclometasona	Becloenema® 1 mg

matutina). El **dipropionato de beclometasona (DPB)** se usa a dosis de 5 mg/d en comprimidos, aunque en determinados pacientes se puede plantear usarlo a dosis de 10 mg/d inicialmente.

Es **muy importante en los pacientes con CU grave evaluar la respuesta al tratamiento esteroideo a los 3-7 días del inicio del mismo**, ya que existen escalas predictivas de riesgo de colectomía en función del grado de respuesta precoz a los esteroides. En aquellos pacientes con EI en **tratamiento esteroideo que se vayan a someter a una intervención quirúrgica debe calcularse el incremento** de dosis para hacer frente al estrés relacionado con la intervención y vigilar datos de insuficiencia suprarrenal postquirúrgica.

El descenso de **dosis de los esteroides sistémicos, una vez alcanzada la remisión, se suele realizar reduciendo la dosis de 10 en 10 mg/d cada 7 días hasta llegar a 20 mg/d y luego de 5 en 5 mg/d cada 7 días hasta suspender; nunca se deben suspender bruscamente los esteroides en pacientes que lleven más de 7-10 días de tratamiento. La budesonida oral no debe tampoco interrumpirse de forma brusca, existiendo** diferentes

pautas para su reducción. La que nosotros empleamos en nuestro día a día es: 9 mg/d un mes, luego 6 mg/d un mes, luego 3 mg/d un mes y luego suspender. Otra opción es reducir a 6 mg/d una semana y luego a 3 mg/d otra semana, antes de suspender el tratamiento, tal y como refleja la ficha técnica del fármaco.

El DPB se puede interrumpir bruscamente si se ha iniciado a dosis de 5 mg/d, pero en el caso de que se haya planteado empezar con dosis de 10 mg/d, nosotros completamos la reducción del tratamiento con un mes a dosis de 5 mg/d.

Respecto de los esteroides tópicos, la dosis de administración depende del fármaco empleado: Proctosteroid® 10 mg 1 aplic/1-2 veces/d; Becloenema® 1 mg 1 aplic/1-2 veces/d; Entocord® enemas 2 mg (1 aplic/d); Intestifalk® espuma rectal 2 mg (1 aplic/d).

Mecanismo de acción

El mecanismo exacto por el que los corticoides ejercen su acción anti-inflamatoria no se conoce completamente. Su efecto final viene determinado por un bloqueo de la vía del ácido araquidónico a través de la inhibición de la fosfolipasa A mediante mediadores como la lipomodulina o macrocortina.

Indicaciones

Inducción de la remisión

- **Brote moderado de CU:** corticoide clásico (valorar empleo de DPB en determinados pacientes, sobre todo aquellos con brote leve que no responde a 5-ASA en combinación y que no tenga afectación rectal aislada).
- **Brote leve-moderado de EC ileocecal/colon derecho:** budesonida oral o corticoides clásicos.
- **Brote moderado de EC no ileal:** corticoide clásico.
- **Brote leve moderado de CU distal:** valorar empleo de corticoides rectales en pacientes sin respuesta o con contraindicaciones para 5-ASA rectal.
- **Brote grave de CU o EC:** corticoides clásicos i.v.

Mantenimiento de la remisión

- Los corticoides nunca deben plantearse como tratamiento de mantenimiento en pacientes con EC o CU.

Efectos secundarios

Los corticoides tienen un importante número de efectos secundarios, sobre todo en determinados pacientes y en los casos en que se prolonga su uso de forma innecesaria. Se pueden dividir en:

- Agudos: HTA, hipercolesterolemia, retención hídrica, “cara de luna llena”, acné, aumento de vello, redistribución de la grasa corporal (“giba de búfalo”), intolerancia a la lactosa (descompensación de diabetes previamente controlada), leucocitosis (reacción leucemioide), insomnio, labilidad emocional, y brotes psicóticos. Estos efectos secundarios desaparecen al retirar el fármaco.
- Crónicos: miopatía proximal, neuropatía, infecciones, catarata subcapsular posterior, glaucoma, necrosis avascular ósea, atrofia suprarrenal, retraso del crecimiento y pérdida de densidad mineral ósea (DMO).

Monitorización

Recomendamos control estricto de glucemia y cifras de PA en pacientes con DM e HTA previas. Atención a los pacientes con psicopatología de base por si los esteroides los descompensaran. Vigilar el efecto de los esteroides sobre la DMO: asociar calcio y vitamina D y valorar seguimiento evolutivo de DMO mediante densitometría ósea.

ANTIBIÓTICOS

Los antibióticos más frecuentemente empleados en el manejo de los pacientes con EII son el ciprofloxacino y el metronidazol.

Presentación y dosis

El ciprofloxacino está comercializado en comprimidos de 250, 500 y 750 mg; el metronidazol está disponible en comprimidos de 250 mg. También existen formulaciones para administración endovenosa

de ambos fármacos. Se recomienda administrar el ciprofloxacino a dosis de 500 mg cada 12 h y el metronidazol a dosis de 20 mg/kg/d repartido en 3 tomas.

Indicaciones

- **Inducción de la remisión:** EC perianal (asociado a drenaje quirúrgico, si precisa); reservoritis aguda y crónica.
- **Prevención de la recurrencia postquirúrgica en EC:** valorar el empleo de metronidazol, pero vigilar tolerancia y toxicidad.
- **Situaciones especiales:** complicaciones sépticas, síntomas atribuibles a sobrecrecimiento bacteriano, megacolon tóxico y sospecha de perforación.

Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes del ciprofloxacino son los gastrointestinales (náuseas, vómitos), pudiendo también favorecer la aparición de diarrea por *Clostridium difficile*. Otros efectos secundarios a tener en cuenta son: alteraciones neurológicas, dérmicas, hematológicas y toxicidad hepática. Si se emplea en pacientes en tratamiento con ciclosporina deberá tenerse especial control de la función renal.

El metronidazol suele producir a corto plazo disgeusia, sabor metálico e intolerancia digestiva. También puede aparecer diplopía, síntoma alarmante para los pacientes pero que desaparece sin secuelas una vez terminado el tratamiento. A largo plazo puede producir toxicidad neurológica, en forma de neuropatía sensitiva, vértigo y convulsiones.

PROBIÓTICOS

Los datos publicados sobre el empleo de probióticos en pacientes con EI son difíciles de interpretar por la heterogeneidad de los estudios y los diferentes tipos de probióticos empleados. Actualmente su única indicación se limita a la reservoritis para mantener la remisión (6 g/d) o para prevenir su aparición (3 g/d). En España está comercializado el VSL#3, que es una mezcla patentada de 8 especies bacterianas con efecto probiótico.

INMUNOMODULADORES

Se estima que entre el 10 y el 30% de pacientes con EII –tanto EC como CU– son refractarios al tratamiento esteroideo convencional, y que entre el 20 y el 30% desarrollan una enfermedad corticodependiente. Además, hasta el 70% de los pacientes con EC presentan una recidiva clínica durante el primer año tras el diagnóstico de la enfermedad; en este contexto parece razonable la instauración de un tratamiento de mantenimiento eficaz lo más precoz posible. Los inmunomoduladores clásicos –en especial azatioprina y mercaptopurina– se consideran los fármacos de elección para el manejo de estas situaciones. Por otra parte, la ciclosporina A ha sido, hasta que hemos tenido evidencia de la eficacia del infliximab, el principal fármaco para el tratamiento del brote agudo grave de la CU refractaria a esteroides.

Las principales características de los inmunomoduladores disponibles en nuestro medio se resumen en la tabla V.

Tiopurinas: azatioprina, mercaptopurina, tioguanina

La azatioprina (AZA) y su derivado, la mercaptopurina (MP), son los inmunomoduladores convencionales más ampliamente utilizados en el tratamiento de la EII. La tioguanina (TG), que evita el paso de conversión a 6-metil-mercaptopurina y por tanto muestra un hipotético mejor perfil de seguridad, no está comercializada en España.

Indicaciones

Según ficha técnica (última actualización de diciembre de 2010), la AZA y la MP están indicadas en el tratamiento de la EII (tanto EC como CU) moderada a grave, cuando el paciente no responda a los esteroides, cuando la dosis de esteroides necesaria produzca efectos adversos graves o cuando los esteroides estén contraindicados. En la práctica clínica, las situaciones en las que se utilizan los inmunomoduladores tiopurínicos en pacientes con EII son las siguientes:

- EII corticorrefractaria y corticodependiente (ver capítulo 1).
- Pacientes con contraindicaciones o que desarrollan efectos secundarios significativos de los esteroides.
- Retraso del crecimiento en niños con EII activa.

Tabla V. Inmunomoduladores.

Presentación	Dosis
<i>Azatioprina</i> (Imurel®, comp. 50 mg)	2,5 mg/kg/día
<i>Mercaptopurina</i> (Mercaptopurina®, comp. 50 mg)	1,5 mg/kg/día
<i>Metotrexato</i> (Metotrexato®, comp. 2,5, 5, 10 y 50 mg) (Metoject®, jer. 12,5, 15 y 25 mg)	25 mg/semanal s.c., inducción 12,5-15 mg/semanal v.o. o s.c., mantenimiento
<i>Ciclosporina A</i> (Sandimmun® i.v. 250 mg/5 ml) (Sandimmun neoral®, comp. 25, 50 y 100 mg)	2 mg/kg/día i.v., inducción 8 mg/kg/día v.o., mantenimiento
<i>Tacrolimus</i> (Prograf® amp. 5 mg/ml, comp. 0,5, 1 y 5 mg)	0,01-0,02 mg/kg/día i.v., inducción 0,1-0,2 mg/kg/día v.o., mantenimiento
<i>Micofenolato mofetil</i> (Cellcept®, caps. 250 y 500 mg)	15-20 mg/kg/día

- Prevención de la recurrencia postquirúrgica de la EC.
- EC con patrón fistulizante, como tratamiento de primera línea.
- Reservoiritis refractaria a tratamiento antibiótico y/o esteroideo.

Mecanismo de acción

Las tiopurinas son antimetabolitos derivados de las bases purínicas que constituyen los ácidos nucleicos; inhiben la síntesis de purinas *de novo* interfiriendo en la estructura del DNA y, por tanto, en la proliferación celular. La función inmunomoduladora de las tiopurinas parece estar relacionada con su capacidad de desencadenar la cascada mitocondrial de la apoptosis de los linfocitos T CD4⁺, en un proceso que podría estar relacionado con la inhibición de la activación de la proteína Rac1.

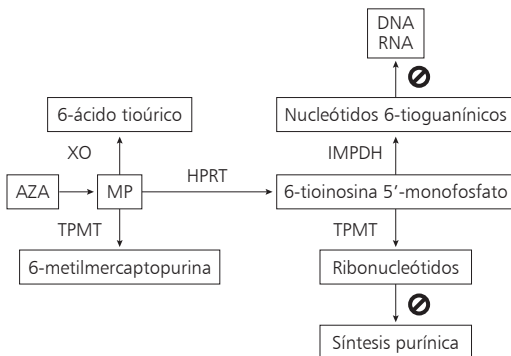
Farmacodinamia, presentaciones, posología recomendada

La absorción de las tiopurinas se lleva a cabo en el tracto gastrointestinal alto. La azatioprina se metaboliza *in vivo*, en los hematíes y el hígado principalmente, para formar MP y metil-nitro-tioimidazol, en un proceso que está regulado por la presencia de moléculas como la cisteína y el glutatión. La MP cruza las membranas celulares fácilmente y se convierte intracelularmente en purinas tioanálogas, que incluyen el principal nucleótido activo, el ácido tioinosínico. La oxidación de la MP a un metabolito inactivo, el ácido tioúrico, se lleva a cabo por la xantina-oxidasa; esta enzima es inhibida por el alopurinol. La MP se elimina principalmente en forma de este metabolito oxidado inactivo mediante excreción renal. Sobre la MP actúan, asimismo, la tiopurina-metiltransferasa (TPMT), que la transforma en el metabolito inactivo 6-metil-MP y constituye el paso limitante de la detoxificación (Fig. 1).

En España, tanto la AZA (Imurel®) como la MP (Mercaptopurina Aspen®) están comercializadas en comprimidos orales de 50 mg. En el momento de la redacción de este capítulo la comercialización de MP en España se encuentra interrumpida. La dosis efectiva de AZA en el tratamiento de la EI es de 2,5 mg/kg/día; la de MP es de 1.5 mg/kg/día, debiendo ser ajustadas en ambos casos en función de la tolerancia hematológica. Es recomendable administrar estos fármacos junto con alimentos para disminuir la intolerancia digestiva, pudiendo administrarse la dosis completa en una toma única o dividida. En la práctica clínica el tratamiento con inmunomoduladores tiopurínicos se mantiene –obviamente en caso de respuesta favorable y ausencia de efectos secundarios que obliguen a su interrupción– de forma indefinida, debido al elevado riesgo de recidiva clínica tanto de la EC como de la CU. Uno de los principales inconvenientes del uso de esos fármacos es su lentitud de acción, debiendo esperar hasta 6 meses para descartar la ausencia de respuesta a los mismos.

Efectos adversos

- **Mielosupresión.** El acúmulo intracelular de 6-tioguanin nucleótidos –relacionado con una actividad deficiente o ausente de la TPMT– parece ser el principal responsable de la toxicidad hematológica de estos fármacos, que se manifiesta más frecuentemente en forma de leucopenia dosis-de-

Figura 1. Metabolismo de la azatioprina.

*XO: xantin-oxidasa; TPMT: tiopurina-metiltransferasa;
 HPRT: hipoxantinfosforibosiltransferasa; IMPDH: inosina monofosfato-
 deshidrogenasa, ⊘: inhibición.*

pendiente; se ha descrito, no obstante, mielosupresión independiente de la actividad TPMT. Los pacientes que estén en tratamiento con AZA o MP, especialmente en combinación con esteroides u otros inmunosupresores, presentan por tanto un incremento de la susceptibilidad a infecciones virales, bacterianas y fúngicas, incluyendo infecciones graves por microorganismos oportunistas. Por otra parte el tratamiento con estos fármacos se asocia a incrementos reversibles y dosis-dependientes del volumen corpuscular medio (VCM).

- **Neoplasias.** Se ha descrito un incremento de riesgo de linfomas no Hodgkin, carcinoma basocelular de piel y carcinoma de de cérvix en pacientes tratados con inmunomoduladores tiopurínicos.
- **Hepatotoxicidad y pancreatitis aguda.** Se ha descrito la aparición de hepatitis aguda colestásica, con carácter reversible tras la retirada

del fármaco. La pancreatitis aguda relacionada con AZA o MP es una reacción idiosincrática, reversible tras la retirada de los mismos, y que en la mayoría de los casos recurre tras la reintroducción de cualquiera de los dos fármacos.

- **Toxicidad gastrointestinal**, frecuente, en forma de sintomatología dispéptica y náuseas. Estas molestias pueden aliviarse administrando los comprimidos después de las comidas.
- **Otros**: se han descrito varios casos de pacientes tratados con AZA o MP que desarrollaron cuadros clínicos compatibles con manifestaciones idiosincrásicas de hipersensibilidad; el cuadro, que en muchas ocasiones se ha confirmado tras la reintroducción del fármaco, incluye malestar general, mareos, náuseas y vómitos, diarrea, fiebre, exantema cutáneo, mialgias y artralgias diseminadas. Se ha descrito además neumonitis intersticial reversible. La alopecia es un efecto secundario frecuentemente referido, aunque en general leve.

Situaciones especiales

- **Embarazo y lactancia**. Aunque ambos fármacos atraviesan la barrera placentaria, no se ha descrito un aumento significativo de riesgo de aborto, teratogenicidad o bajo peso al nacer en hijos de madres tratadas con AZA o MP. Hoy en día no se recomienda la interrupción del tratamiento durante el embarazo aunque la indicación de estos fármacos en este contexto debe consensuarse con las pacientes. Se ha identificado MP en la leche materna de mujeres en tratamiento con azatioprina, aunque en cantidades mínimas, por lo que actualmente no se desaconseja la lactancia materna en mujeres tratadas con AZA o MP.
- **Vacunas**. La actividad inmunosupresora de AZA y MP podría dar lugar a una respuesta potencialmente nociva frente a vacunas vivas; en consecuencia, la administración de vacunas vivas a pacientes –y a recién nacidos de pacientes– que están recibiendo estos fármacos está contraindicada. Por otra parte, es conocida la reducción de la respuesta a vacunas, tal como se ha observado en la respuesta a la vacuna de la hepatitis B, hecho que debe tenerse en cuenta; en el caso de la vacuna de la hepatitis B, la administración de doble dosis a pacientes tratados con inmunomoduladores se ha demostrado eficaz (ver capítulo 13).

- **Interacciones.** El alopurinol inhibe la xantina-oxidasa, enzima encargada de la oxidación de la MP a su metabolito inactivo, el ácido tiourico, y por tanto incrementa el riesgo de mielotoxicidad de AZA y MP; se recomienda reducir sus dosis a la mitad en casos en los que es necesario el tratamiento concomitante (ver capítulo 17).

Monitorización

- **Prevía al inicio del tratamiento.** Los individuos con déficit hereditario de la enzima TPMT presentan un elevado riesgo de mielosupresión precoz asociada al uso de AZA y MP. Se estima que el 0.3% de los individuos caucásicos muestran una ausencia completa de actividad de la enzima debido a una mutación homocigota del gen que la codifica, mientras que un 11% presenta actividad intermedia de la misma debido a una mutación heterocigota. El análisis genético para estimar la actividad de la TPMT se utiliza en la práctica clínica de forma cada vez más extendida, y las guías de la *American Gastroenterological Association* así lo recomiendan. La ECCO deja a criterio del facultativo su determinación.
- **Durante el tratamiento.** Es recomendable la monitorización hematológica y hepática estrecha (con periodicidad semanal) durante el primer o dos primeros meses de tratamiento. Aunque la incidencia de toxicidad medular y hepática es mayor durante las primeras semanas de tratamiento, se recomienda continuar con la realización de hemogramas trimestrales durante toda la duración del tratamiento, independientemente del genotipo de TPMT. En casos de leucopenia, trombopenia o anemia leves, se aconseja reducir las dosis de AZA o MP y realizar un seguimiento analítico más estrecho. La determinación de metabolitos tioguanínicos se ha propuesto para valorar la adherencia al tratamiento y para ajustar la dosis de estos fármacos; su uso no está extendido hasta la fecha.

Metotrexato

Indicaciones

Según ficha técnica, el metotrexato está indicado en la enfermedad de Crohn leve a moderada, solo o en combinación con corticosteroides, en pacientes adultos refractarios o intolerantes a tiopurinas. Su empleo está avalado por guías clínicas europeas y norteamericanas. En la práctica

clínica, la principal indicación de este fármaco en la EII es la EC refractaria a inmunomoduladores tiopurínicos, o en pacientes intolerantes a los mismos. La evidencia disponible en la actualidad no permite una clara recomendación para el tratamiento de la CU.

Mecanismo de acción

El metotrexato ejerce su efecto citotóxico y antiproliferativo mediante la inhibición de la dihidrofolato-reductasa y la consiguiente síntesis de ácido fólico. No obstante, este efecto no explica por sí mismo su acción anti-inflamatoria, que parece estar relacionada con su capacidad de inhibir la síntesis de citoquinas y eicosanoides pro-inflamatorios por mecanismos no aclarados.

Farmacodinamia, presentaciones, posología recomendada

El metotrexato está comercializado en España en formulaciones orales y parenterales (para uso i.m. o s.c.) (Bertanel®, Ebetrexat®, Emthexate®, Me-toject®, así como varias presentaciones genéricas) en diferentes dosis. La dosis recomendada es de 25 mg semanales durante 16 semanas para la inducción de la remisión, seguida de 12,5 a 15 mg semanales –en principio de manera indefinida– como régimen de mantenimiento. Debe asociarse ácido fólico (1 mg semanal 1 o 2 días tras la administración del metotrexato) para disminuir su toxicidad. Se ha sugerido que la administración parenteral mejora la tolerancia y la biodisponibilidad del fármaco, y de ahí su aparente mayor eficacia; la administración subcutánea de formulaciones en jeringa precargada puede realizarla el propio paciente. Es importante recordar explícitamente al paciente que el fármaco se administra solo una vez a la semana. Se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. En aquellos pacientes con aclaramiento de creatinina < 20 ml/min o insuficiencia hepatocelular y bilirrubina > 5 mg/dl, el fármaco está contraindicado.

Efectos adversos y monitorización

- **Toxicidad gastrointestinal.** Los frecuentes efectos secundarios digestivos, que ocurren desde el inicio del tratamiento, y son en general leves a moderados –dispepsia, náuseas, hiporexia, estomatitis– disminuyen con la administración concomitante (1 o 2 días después) de ácido fólico por vía oral; son más frecuentes con las formulaciones

orales que con las parenterales. En cualquier caso, más del 10% de los pacientes tratados con metotrexato tienen que interrumpir el tratamiento por este motivo.

- **Hepatotoxicidad.** El efecto adverso clásicamente asociado al empleo prolongado de metotrexato es la fibrosis hepática, que puede llegar a ser avanzada. Se ha propuesto la realización de biopsia hepática –recientemente reemplazada por la elastografía no invasiva– tras dosis acumuladas de 1,5 gramos o tras 2 años de tratamiento ininterrumpido, y en cualquier caso de elevación mantenida de transaminasas. No obstante, existe evidencia que demuestra la escasa frecuencia de fibrosis avanzada en pacientes con EII tratados con dosis acumuladas de hasta más de 5 gramos de metotrexato.
- **Otros.** La toxicidad medular grave es un efecto adverso poco frecuente, pero se recomienda la monitorización hematológica trimestral a lo largo del tratamiento con metotrexato. El folinato cálcico es el antídoto específico para neutralizar las reacciones adversas tóxicas del metotrexato sobre el sistema hematopoyético. La neumonitis intersticial –asociada frecuentemente a eosinofilia periférica– es un efecto adverso característico de este fármaco, pero que ocurre en menos de 3 casos por 100 pacientes/año.

Situaciones especiales

- **Embarazo y lactancia.** El metotrexato es un fármaco teratogénico en humanos (categoría X de la FDA) capaz de producir malformaciones congénitas graves; su empleo está absolutamente contraindicado en el embarazo y en mujeres en edad fértil que no utilicen un método anticonceptivo fiable, así como en varones que estén intentando tener un hijo. Debe suspenderse al menos 3 meses antes de la concepción. El metotrexato se excreta en la leche humana, y han sido descritas reacciones adversas graves en neonatos.
- **Vacunas.** Al igual que otros fármacos inmunosupresores, la administración de vacunas vivas a pacientes que están recibiendo metotrexato está contraindicada.
- **Interacciones.** La administración concomitante de sulfasalazina puede provocar un aumento de riesgo de toxicidad del metotrexato por depleción de folato.

Ciclosporina A

Indicaciones

Según la ficha técnica (última actualización de octubre de 2013), no existe indicación de la ciclosporina (CyA) para el tratamiento de la EI; su uso está, sin embargo, ampliamente aceptado para el tratamiento del brote agudo grave de colitis ulcerosa corticorrefractaria, y avalado por las guías clínicas de la *European Crohn's and Colitis Organization* y de la *American Gastroenterological Association*. La corticorrefractariedad en la CU grave, cuya incidencia se estima entre el 30 y el 40%, se define como la ausencia de respuesta clínica tras tratamiento con esteroides por vía i.v. a dosis equivalentes a 1 mg/kg/día de prednisona, durante 3-7 días. En este contexto la CyA ha demostrado inducir la remisión clínica a corto plazo hasta en el 80% de los casos, con lo que resulta una alternativa eficaz a la intervención quirúrgica.

Mecanismo de acción

La CyA es un polipéptido cíclico de 11 aminoácidos de origen fúngico, que ejerce un rápido y reversible efecto inhibitorio de las vías de señalización del receptor de las células T (TCR) y por tanto de la activación y proliferación de los linfocitos T, merced a su capacidad de inhibir la calcineurina y por consiguiente la síntesis de IL-2 desencadenada por antígenos.

Posología recomendada

La dosis más habitualmente empleada en la inducción es de 2 mg/kg/día i.v. en perfusión continua; puede fragmentarse la administración repartiendo la cantidad total en una dosis cada 12 horas, en 250 ml de suero fisiológico o glucosado al 5%, en frasco de cristal, a pasar en 2 horas. La dosis de 4 mg/kg no ha demostrado una clara superioridad en cuanto a eficacia, y podría asociarse a una mayor frecuencia de efectos adversos. El tiempo medio de respuesta se ha estimado en 4 días, debiendo mantener el tratamiento i.v. un mínimo de 7 días; durante el mismo, en los principales estudios se mantuvieron los esteroides i.v. a dosis plenas. Aquellos pacientes que responden a CyA i.v. pueden ser tratados posteriormente con CyA oral (Sandimmun Neoral®) 8 mg/kg/día durante 3-6 meses; no obstante, se han descrito mejores resultados a largo plazo, en términos de disminución de la probabilidad de colecto-

mía, con la coadministración de inmunomoduladores tiopurínicos como tratamiento de mantenimiento; se ha propuesto utilizar dosis menores de estos últimos en este contexto hasta la suspensión definitiva de la CyA, o incluso evitar la utilización de esta como puente, administrando tiopurinas a dosis convencionales desde el inicio. Los pacientes que reciben triple inmunosupresión (CyA, tiopurinas y esteroides) deben recibir profilaxis antibiótica frente a *Pneumocystis jirovecii*.

Efectos adversos

Las principales reacciones adversas asociadas con la administración de CyA –que son en general dosis-dependientes, respondiendo por tanto a su reducción– incluyen la nefrotoxicidad, la hipertensión arterial, la hiperlipidemia, el temblor, el hirsutismo, y la toxicidad digestiva en forma de diarrea, anorexia, náuseas y vómitos. Menos frecuentemente se ha observado toxicidad hepática, neurotoxicidad grave en forma de crisis convulsivas, leucopenia o pancreatitis aguda. Los pacientes que reciben tratamiento con CyA presentan además un mayor riesgo de infecciones, incluyendo las producidas por microorganismos oportunistas.

Interacciones

El metabolismo de la CyA tiene lugar principalmente en el hígado vía el citocromo P450 3A4 (CYP3A4). Existen múltiples fármacos que aumentan o disminuyen los niveles de la CyA mediante inhibición o inducción de los enzimas que intervienen en su metabolismo de ciclosporina. Este fármaco es además un inhibidor del CYP3A4, y puede incrementar los niveles plasmáticos de fármacos administrados concomitantemente que son sustrato de esta enzima. Los fármacos que dan lugar a un aumento o a una disminución de las concentraciones plasmáticas de CyA, o que favorecen su nefrotoxicidad, se muestran en la tabla VI. Cabe destacar, además, que la ingesta concomitante zumo de pomelo aumenta la biodisponibilidad de la CyA.

Situaciones especiales

- **Embarazo y lactancia.** La experiencia con CyA en mujeres embarazadas es limitada. Se ha descrito un incremento de riesgo de parto prematuro. El fármaco pasa a la leche materna. La indicación de

Tabla VI. Interacciones farmacológicas de la ciclosporina.**Fármacos que disminuyen la concentración plasmática de la CyA**

Fenitoína	Nafcilina
Fenobarbital	Octreótido
Carbamazepina	Cotrimoxazol
Rifampicina	Isoniazida

Fármacos que aumentan la concentración plasmática de la CyA

Macrólidos	Quinolonas
Antifúngicos	Imipenem
Calcio antagonistas	Andrógenos
Esteroides	Anticonceptivos orales
Acetazolamida	Danazol
Etanol	Anti-H2
Colchicina	Lovastatina
Metoclopramida	Sulindac

Fármacos que potencian la nefrotoxicidad de la CyA

AINEs	Contrastes yodados i.v.
Anfotericina B	Metotrexato
Aminoglucósidos	

mantenerla o suspenderla durante el embarazo y lactancia debe ser individualizada (ver capítulo 13).

Monitorización

Los niveles plasmáticos de CyA adecuados en la CU grave no se han determinado con precisión, aunque extrapolando estudios de respuesta a medicación oral, podrían considerarse satisfactorios niveles entre 150 y 250 ng/ml.

La monitorización de la tensión arterial durante el tratamiento con CyA i.v. debe ser estrecha, pudiendo administrar fármacos antihipertensivos o disminuir la dosis de CyA en caso de hipertensión >150/90 mmHg.

Debe realizarse también un control analítico diario de hemograma, bioquímica con función renal (debido a su potencial nefrotoxicidad) y hepática (su principal vía de metabolismo y eliminación), electrolitos incluyendo magnesio (la CyA puede producir hipomagnesemia), colestero y albúmina.

Otros

El **tacrolimus** (Prograf®) es un fármaco inmunosupresor con efecto anticalcineurínico con un perfil de seguridad más favorable que la CyA, que puede administrarse por vía oral; los resultados provenientes tanto de estudios observacionales como de dos estudios japoneses controlados con placebo en pacientes con CU grave corticorretractaria, sugieren su papel como alternativa a la CyA y al infliximab.

El **micofenolato mofetil** (Cellcept®) es un inhibidor potente y reversible de la inosinmonofosfato-deshidrogenasa, enzima esencial en la síntesis *de novo* del nucleótido guanosina y, por tanto, en su incorporación al ADN. Un único estudio aleatorizado en pacientes con EC activa, publicado en 1999, demostró la no inferioridad de la combinación de micofenolato y esteroides frente a azatioprina y esteroides.

AGENTES BIOLÓGICOS

A finales de los años 90 se introdujo en la práctica clínica el empleo de agentes biológicos –principalmente anticuerpos monoclonales– en el manejo terapéutico de pacientes con enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente, incluyendo la EI moderada-grave. Desde entonces más de un millón de pacientes en todo el mundo han sido tratados con este grupo de fármacos, cuya eficacia y razonable perfil de seguridad son manifiestos.

Anticuerpos monoclonales anti-TNF α

La diana molecular de los anticuerpos monoclonales más empleados hasta la fecha en el tratamiento de la EI es el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), una citoquina central en la cascada inflamatoria y en la respuesta inmune adaptativa. El **infliximab** (IFX) y el **adalimumab** (ADA) son fármacos aprobados en la Unión Europea para el tratamiento de la EC y

de la CU, tanto en población pediátrica como en adultos. El **golimumab** (GLM) ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de la CU. El **certolizumab pegol** (CZP) está aprobado en Estados Unidos y Suiza para el tratamiento de la EC; en España está comercializado para otras indicaciones y puede emplearse mediante el procedimiento de indicación fuera de ficha como anti-TNF α de tercera línea.

Indicaciones (IFX, ADA)

- Tratamiento de la EII (CU y EC) activa de moderada a grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos esteroides e inmunomoduladores, o que presentan intolerancia o contraindicaciones a los mismos. Esto incluye el tratamiento de inducción de la remisión de la EII (CU y EC) moderada a grave corticorrefractaria.
- EC con patrón fistulizante abdominal y perianal (Montreal B3 y/o p).
- Tratamiento de mantenimiento de la EII (CU y EC) tras remisión inducida por anti-TNF α .
- Prevención de la recurrencia postquirúrgica de la EC en pacientes de mayor riesgo.
- Manifestaciones extraintestinales graves de la EII, como el pioderma gangrenoso o la espondilitis anquilosante.
- EC del reservorio ileoanal y reservoritis crónica refractaria a tratamientos convencionales.

Indicaciones (GLM)

Tratamiento de la CU activa de moderada a grave en adultos que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos esteroides e inmunomoduladores, o que presentan intolerancia o contraindicaciones a los mismos.

Mecanismo de acción de los anti-TNF α

La neutralización del TNF tras la administración i.v. de IFX o s.c. de ADA muestra una rápida reducción de parámetros inflamatorios. Además de la acción directa sobre esta citoquina pro-inflamatoria el IFX ejerce un efecto proapoptótico sobre los linfocitos T que parece ser el responsable de la respuesta clínica prolongada.

Presentaciones, posología recomendada

El IFX (Remicade®) está comercializado en forma de viales liofilizados que contienen 100 mg de principio activo; una vez reconstituido y tras diluirlo en 250 ml de suero fisiológico, debe administrarse de forma inmediata por vía i.v. en un periodo mínimo de 2 horas. Un único estudio controlado con placebo demostró que la administración i.v. de 200 mg de hidrocortisona previa a la infusión de IFX reducía los niveles de anticuerpos anti-IFX (ATIs), y por tanto mejora su eficacia. El tratamiento concomitante con inmunomoduladores tiopurínicos disminuye también la formación de ATIs, y por tanto mejora de forma significativa la eficacia del IFX a medio y largo plazo. La dosis recomendada de IFX para la inducción de la remisión es de 5 mg/kg en semanas 0, 2 y 6, seguida de 5 mg/kg cada 8 semanas en caso de respuesta favorable, como tratamiento de mantenimiento de la remisión. En caso de pérdida de respuesta puede intensificarse la dosis, bien a 10 mg/kg cada 8 semanas, o bien a 5 mg/kg cada 4 semanas. La determinación de niveles de fármaco y de ATIs resulta de gran valor en este contexto, aunque su empleo todavía no es frecuente en nuestro medio.

El ADA (Humira®) se presenta en plumas precargadas de 40 mg que se administran por vía s.c. La dosis indicada para el tratamiento de inducción de la EI activa es de 160 mg en semana 0, seguidos de 80 mg en semana 2; para el mantenimiento de la remisión, en aquellos pacientes con respuesta favorable, la pauta es de 40 mg cada 2 semanas, independientemente del peso del paciente. En caso de pérdida de respuesta puede intensificarse el tratamiento a 40 mg semanales.

El CZP (Cimzia®) es un fragmento de un anticuerpo anti-TNF α humanizado conjugado con polietilenglicol, disponible en jeringas precargadas de 200 mg que se administran por vía s.c.; las dosis recomendadas son 400 mg al inicio y a las 2 y 4 semanas para pacientes con EC activa; ha demostrado además su eficacia como tratamiento de mantenimiento a dosis de 400 mg administradas cada 4 semanas.

El GLM (Simponi®) está comercializado en forma de plumas precargadas de 50 y 100 mg que se administran por vía s.c. La pauta de inducción

incluye una dosis de 200 mg en semana 0 seguida de 100 mg en semana 2. Como tratamiento de mantenimiento, los pacientes con peso menor de 80 kilos deben recibir 50 mg cada 4 semanas; en el caso de pacientes con peso igual o mayor a 80 kilos, la dosis de mantenimiento aceptada es de 100 mg mensuales.

Efectos adversos de los anti-TNF α

- Reacciones a la infusión de IFX, en ocasiones graves, y reacciones locales a la inyección de ADA, en general leves. En caso de que aparezcan reacciones a la infusión i.v. de IFX debe procederse de la siguiente forma:
 - Disminuir el ritmo de perfusión. La mayor parte de las reacciones no mediadas inmunológicamente responden a la disminución del ritmo de perfusión; en caso de no mejorar, o en aquellos casos con semiología anafiláctica, debe suspenderse la administración del fármaco.
 - Administrar antihistamínicos por vía oral en caso de reacciones leves.
 - En caso de reacción anafiláctica, administrar expansión de volumen, 200 mg de hidrocortisona i.v. y adrenalina en caso necesario.
- Inmunogenicidad. Los anticuerpos monoclonales anti-TNF α inducen la formación de anticuerpos antinucleares (hasta en el 50% de los pacientes), y en ocasiones anti-DNA de doble cadena; su mera presencia no constituye una indicación de interrupción del tratamiento. El síndrome lupus-like inducido por estos fármacos es una complicación rara, que responde habitualmente a la suspensión de los mismos. También dan lugar, como se ha mencionado previamente, a la formación de anticuerpos dirigidos contra sí mismos que se han relacionado con la pérdida de respuesta y el desarrollo de reacciones de hipersensibilidad retardada.
- Aumento de susceptibilidad a infecciones, incluyendo por gérmenes oportunistas, así como reactivación de tuberculosis latente y de hepatitis B en portadores asintomáticos (ver capítulo 17).

Contraindicaciones

En el caso del IFX, al ser una proteína quimérica, está contraindicado en pacientes alérgicos a proteínas de origen murino.

Los anti-TNF α están en general contraindicados en pacientes con EC y estenosis intestinales sin evidencia de componente inflamatorio, así como en pacientes con infecciones activas, que deben descartarse clínicamente, y mediante las exploraciones complementarias pertinentes, antes de cada administración. Los abscesos perianales o abdominales en pacientes con EC deben ser investigados antes de iniciar el tratamiento biológico; en caso de que existan, se recomienda su drenaje, quirúrgico o mediante técnicas de radiología intervencionista, antes de iniciar el tratamiento.

El antecedente de neoplasia maligna (excepto carcinoma basocelular cutáneo) en los 5 años previos es una contraindicación para instaurar tratamiento con anti-TNF α .

La insuficiencia cardiaca constituye también una contraindicación de este grupo de fármacos.

Situaciones especiales

- **Embarazo y lactancia.** Disponemos de amplia evidencia acerca de la seguridad de IFX y ADA en el embarazo, incluidos por la FDA en la categoría B. En el tercer trimestre pasan la barrera placentaria y su mantenimiento debe individualizarse (ver capítulo 13).
- **Vacunas.** La actividad inmunosupresora de los anti-TNF α da lugar a una respuesta potencialmente nociva frente a vacunas vivas y, por tanto, su administración (por ejemplo la triple vírica o fiebre amarilla) a pacientes, y a recién nacidos de pacientes, que están recibiendo estos agentes está contraindicada. Por otra parte, es conocida la reducción de la respuesta a vacunas inactivadas, tal como se ha observado en la respuesta a la vacuna de la hepatitis B, hecho que debe tenerse en cuenta; en el caso de la vacuna de la hepatitis B, y al igual que en el caso de la AZA y la MP, la administración de doble dosis en este contexto se ha demostrado eficaz (ver capítulo 17).

Monitorización

Ver tabla VII.

Tabla VII. Esquema de la valoración del tratamiento y seguimiento con infliximab y adalimumab.

	Basal	En cada dosis	Mensual (6 meses)	Al final del tratamiento
Clínica	X	X	X	
Exploración	X	X	X	
Analítica	X	X	X	
Índice actividad	X	X	X	
Endoscopia y/o tránsito baritado	Dentro de los 6 meses previos			Opcional
Eco endoanal y/o RMN pélvica	X		3 meses tras última dosis	Solo si respuesta completa
Rx tórax	X			
PPD	X			
Test embarazo	Recomendable			
Serología VHB, VHC y VIH	X			
Serología CMV y virus VZ (varicela-zoster)	X			

ANA. A criterio de cada centro. Viget N, et al. Gut. 2008; 57: 549-58.

Otros anticuerpos monoclonales

El **natalizumab** (Tysabri®) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido frente a $\alpha 4$ integrina, una molécula implicada en la adhesión leucocitaria al endotelio vascular, que ha demostrado su eficacia para el tratamiento de inducción (300 mg i.v. en semanas 0,2 y 4) y mantenimiento (300 mg cada 4 semanas) de la EC. A pesar de estos resultados, este fármaco no ha sido aprobado en la Unión Europea para la EC debido al riesgo de desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva asociada a reactivación del virus JC.

El **ustekinumab** (Stelara®) es un anticuerpo monoclonal dirigido frente a la subunidad p40 de las citoquinas IL-12 e IL-23, aprobado para el tratamiento de la psoriasis, que ha demostrado su eficacia en la inducción y, especialmente en el mantenimiento de la remisión de la EC, incluyendo a pacientes refractarios o con pérdida de respuesta a anti-TNF α .

El **vedolizumab** (Entyvio®) es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une a la integrina $\alpha 4\beta 7$ humana, específica del endotelio intestinal; en el momento de la redacción de este capítulo todavía no ha sido comercializado en España, pero ya cuenta con la aprobación para el tratamiento de la CU y de la EC moderada-grave en adultos refractarios, con pérdida de respuesta o intolerantes al tratamiento convencional o con anti-TNF α . La dosis es de 300 mg administrados mediante perfusión i.v. en las semanas 0, 2 y 6, y cada ocho semanas a partir de entonces en caso de respuesta favorable a la inducción. Este fármaco cuenta con la ventaja de ser un antagonista selectivo de integrina a nivel intestinal, sin actividad inmunosupresora sistémica identificada. No obstante, debe considerarse el potencial aumento del riesgo de infecciones para las que el intestino constituye una barrera defensora. Debe vigilarse la aparición o agravamiento de síntomas neurológicos.

RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA CLÍNICA

- Indicar siempre el tratamiento combinado con 5-ASA oral y tópico en pacientes con CU y brote; los pacientes con proctitis pueden ser tratados con tratamiento tópico aislado.
- Pautar la mesalazina oral en toma única diaria para facilitar el cumplimiento terapéutico
- El uso de corticoides sistémicos debe limitarse en el tiempo al imprescindible para conseguir la mejoría de los pacientes con brotes moderados o graves de EII; en cuanto empecemos un tratamiento debemos plantearnos la fecha prevista de suspensión del mismo.
- El uso de inmunomoduladores tiopurínicos o metotrexato está indicado en los pacientes con EII corticodependiente, o en aquellos pacientes con EC extensa o con patrón perforante; en estos

últimos los anti-TNF α constituyen también una opción válida como tratamiento de primera línea.

- Si la remisión clínica de la EII se ha alcanzado con anti-TNF α , se recomienda el mismo agente como tratamiento de mantenimiento, solo o en combinación con tiopurinas.
- Los pacientes con CU corticorrefractaria deben ser tratados en régimen de hospitalización con CyA o IFX, como alternativa a la colectomía urgente.

AGRADECIMIENTO

Queremos agradecer el gran trabajo realizado a los autores que escribieron este capítulo en la edición anterior de este manual; el capítulo actual conserva la estructura y gran parte de los contenidos previos que siguen vigentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gomollón F, García-López S, Sicilia B, et al. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36: e1-e47.
2. Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- γ . *J Exp Med*. 2005; 201: 1205-15.
3. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2006; 130: 940-87.
4. 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. *J Crohn's Colitis*. 2010; 4: 28-62.
5. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohn's Colitis*. 2012; 6: 991-1030.
6. Bär S, Sina C, Fellermann K. Thiopurines in inflammatory bowel disease revisited. *World J Gastroenterol*. 2013; 19: 1699-706.
7. Tiede I, Fritz G, Strand S, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4⁺ T lymphocytes. *J Clin Invest*. 2003; 111: 1133-45.

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA COLITIS ULCEROSA EN RELACIÓN CON EL PATRÓN CLÍNICO Y CON LA GRAVEDAD DEL BROTE

S. García López, F. Gomollón García, B. Sicilia Aladrén

El tratamiento médico de los brotes de actividad de la colitis ulcerosa (CU), además de las medidas generales y el aporte nutricional (capítulo 3), debe tener en cuenta dos factores primordiales: la gravedad (S) y la extensión de la enfermedad (E), definidos por la clasificación de Montreal (capítulo 2) o la de París en caso de edad pediátrica. Ambos determinarán los fármacos a utilizar (los resumimos en la tabla I) y su vía de administración (tópica o sistémica). Tanto la gravedad como la extensión son variables en cada paciente a lo largo del tiempo y, por tanto, la definición de una situación clínica concreta debe tener en cuenta estos dos factores en ese momento.

TRATAMIENTO DEL BROTE DE COLITIS ULCEROSA (Fig. 1)

Tratamiento del brote grave de CU

Los brotes graves obligan al ingreso hospitalario y desde el primer momento hay que plantear una estrategia que incluya las alternativas si el tratamiento indicado fracasa, así como las medidas para el mantenimiento de la remisión una vez obtenida, y se debe colaborar desde el principio con el cirujano (Tabla II).

Los fármacos de elección en este escenario son los corticoides sistémicos por vía endovenosa, a dosis de 1 mg/kg de prednisona/día o equivalente. No se han hallado diferencias en eficacia o seguridad según la forma de administración (dosis única, perfusión continua, dosis fragmentadas). En pacientes con sintomatología rectal importante, el tratamiento tópico asociado es clave.

Dada la probabilidad de requerir terapia de rescate en un breve plazo de tiempo (20-40%), deben realizarse serologías de citomegalovirus (CMV) (IgG), virus de la hepatitis B (VHB) (HBsAg, HBcAc, HBsAc), virus de Epstein-Barr, prueba de la tuberculina (con *booster* en caso de tratamiento

Tabla I. Características básicas de los fármacos utilizados en el tratamiento de la CU.

Fármaco	Indicación	Dosis	Monitorización	Observaciones
Mesalazina oral	Inducción brote leve-moderado Mantenimiento	≥ 3 g/d $\geq 1,5$ g/d	Función renal anual	
Mesalazina tópica	Inducción brote leve-moderado Mantenimiento	≥ 1 g/d ≥ 1 g/72h	Función renal anual	
Beclometasona	Inducción brote leve-moderado	5-10 mg/d		Suplementar con calcio + vitamina D
Corticoide sistémico	Inducción brote moderado-grave	1 mg/kg/día		Suplementar con calcio + vitamina D
Azatioprina Mercaptopurina	Mantenimiento corticodependencia	2,5-3 mg/kg/día 1-1,5 mg/kg/día	Hemograma (fórmula leucocitaria), parámetros hepáticos	Aconsejable determinar actividad TPMT eritrocitaria antes de iniciar tratamiento (si < 5 U/ml RBCs, contraindicado)
Ciclosporina	Inducción brote grave corticorrefractario	2-4 mg/kg i.v. 4-8 mg/kg oral	Véase tabla III	Administrar en envase de vidrio .../...

Tabla I. (Continuación) Características básicas de los fármacos utilizados en el tratamiento de la CU.

Fármaco	Indicación	Dosis	Monitorización	Observaciones
Infliximab	Inducción brote moderado-grave corticorrefractario Mantenimiento corticodependencia	5 mg/kg 0-2-6 sem. 5 mg/kg/8 sem.	Hemograma, función hepática y renal e ionograma cuatrimestral	Antes de iniciar tratamiento: VHB, PPD (booster) o IGRA, Rx tórax. Aconsejable: VHC, VIH, dosificación Igs, ANA Descartar contraindicaciones Pauta de vacunaciones si es posible
	Inducción brote moderado corticorrefractario Mantenimiento corticodependencia	160/80/40 mg s.c./ 2 sem. 40 mg/2 sem.		
Golimumab	Inducción brote moderado corticorrefractario Mantenimiento corticodependencia	200 mg/100 mg 0-2-4 sem. 50-100 mg/4 sem. según peso		
Aféresis	Mantenimiento corticodependencia	≥ 5 sesiones		No se conoce bien la eficacia en el mantenimiento

Tabla II. Resumen del manejo general del brote grave

Medida adoptada	Observaciones
Ingreso hospitalario	Urgente
Control clínico conjunto con cirugía colorrectal	Diario (puede ser preciso más frecuente)
Repasar su historia clínica: Diagnóstico correctamente establecido Años de evolución de la enfermedad Curso de la enfermedad Respuesta o efectos adversos a tratamientos previos Riesgo de cáncer de colon	Servirán para individualizar el tratamiento en caso de falta de respuesta a corticoides (junto a alguna otra variable)
Corticoides endovenosos	Dosis plenas (equivalente a 1 mg/kg/día de prednisona)
Reposición hidroelectrolítica	Investigar y corregir déficits
Nutrición adecuada	Generalmente dieta normal con suplementos, o nutrición enteral. Raramente nutrición parenteral total
Considerar necesidad de antibióticos	En caso de fiebre elevada, o presencia de signos peritoneales, o duda de colitis infecciosa
Heparina a dosis profiláctica	Imprescindible
Tratamiento tópico	Si hay clínica rectal
Considerar mantener o no durante el ingreso medicaciones que ya tomaba: salicilatos y/o tiopurinas	En dependencia de la tolerancia y situación individual
Analgésicos	Si se precisan, pero evitar opiáceos y espasmolíticos
Poner en marcha otras medidas diagnósticas imprescindibles y controles necesarios	Según situación y tratamientos instaurados

inmunosupresor de base si el test inicial es negativo) o test IGRA (p. ej., Quantiferon®), radiografía (Rx) de tórax y una anamnesis dirigida (contactos de tuberculosis recientes, antecedente de hipertensión arterial –HTA–, nefropatía). Esto sería aplicable a todos los pacientes que inician un tratamiento con corticoides y, en el caso del brote grave, es además imprescindible realizar basalmente una Rx simple de abdomen y repetirla de forma seriada durante la evolución, para diagnosticar precozmente complicaciones (perforación cólica o megacolon tóxico), y una rectoscopia con biopsia.

La respuesta a los corticoides debe valorarse continua y específicamente tras los primeros 3 días de tratamiento. La persistencia de un elevado número de deposiciones (>6 al día) con sangre, junto a niveles elevados de proteína C reactiva (>45 mg/dl) a las 72 horas, permiten predecir con gran exactitud (>80%) y precozmente la corticorrefractariedad. En los pacientes con serología IgG positiva a CMV debe descartarse una infección cólica activa, histológicamente, causa descrita (y tratable) de refractariedad a corticoides. Si existe infección cólica por CMV, se debe añadir ganciclovir endovenoso al tratamiento, durante un mínimo de 1 semana, seguido de valganciclovir oral durante 2-3 semanas antes de una nueva toma de biopsias. Si no hay infección por CMV consideraremos iniciar ya terapias de rescate, con las siguientes alternativas: ciclosporina, infliximab o colectomía.

Ciclosporina e infliximab tienen una eficacia muy similar, evitando la colectomía en 2 de cada 3 pacientes aproximadamente. La elección de una u otra dependerá de diversos factores individuales. El fracaso previo de tiopurinas, la presencia de contraindicaciones para la ciclosporina (HTA grave, insuficiencia renal), o la imposibilidad de medir niveles de ciclosporina favorecen al infliximab; una infección TBC latente favorecería a ciclosporina. En el resto de los casos, la experiencia del equipo y las preferencias del paciente son factores a tener en cuenta para la decisión. La ciclosporina endovenosa se usa a dosis de 2-4 mg/kg de peso/día. Reflejamos en la tabla III sus recomendaciones de uso. El tratamiento debe prolongarse un mínimo de 7 y un máximo de 14 días, y durante el mismo deben mantenerse las dosis previas de corticoides endovenosos. Infliximab (IFX) se usa a dosis estándar (5 mg/kg, semanas 0, 2 y 6),

Tabla III. Medidas de seguimiento del tratamiento con ciclosporina.

Variable a controlar ingreso	Valores	Actitud
Niveles sanguíneos/48 h (300-400 ng/ml)	> 500	↓ dosis ciclosporina 25%
Control TA diaria	> 140/90	Tratamiento con antihipertensivos
	> 150/100	↓ dosis ciclosporina 25%
Niveles de magnesio diario	< 1,5 mg/dl	Administrar Mg i.v.
Función renal: urea/creatinina	Cr ↑ > 30%	↓ dosis ciclosporina 25%
GOT o GPT	× 2 valor normal	↓ dosis ciclosporina 25%
Variables a controlar ambulatoriamente	Actitud	
Triple inmunosupresión	Asociar trimetoprim-sulfametoxazol	
Analítica sanguínea completa, semanal primer mes	↓ dosis corticoide progresivo e iniciar azatioprina/mercaptopurina	
Analítica sanguínea completa, cada 15 días 2º mes		
Analítica sanguínea completa, posteriormente mensual		

aunque en este escenario es muy habitual la necesidad de intensificar el tratamiento, doblando la dosis por infusión o los periodos inter-dosis, o incluso haciendo ambas cosas. Es aconsejable asociar un inmunomodulador (tiopurinas) desde el inicio del tratamiento con IFX.

No se puede olvidar que la colectomía constituye siempre una alternativa en el brote grave corticorrefractario, sobre todo en caso de falta de respuesta (o contraindicación) a la terapia de rescate, por lo que siempre debe valorarse con el paciente la posibilidad quirúrgica. Estaría especialmente indicada ante una historia prolongada de la CU mal controlada y/o presencia de displasia en controles previos, siendo a veces necesaria ante la aparición de un megacolon tóxico o una hemorragia masiva.

Tratamiento del brote leve-moderado de CU

Este escenario engloba un espectro muy amplio de situaciones, y en todos los casos hay que establecer desde el principio los plazos previstos de respuesta al tratamiento indicado. En general, cuanto más leve sea el cuadro, mayor podrá ser el plazo que se dé al fármaco elegido para obtener la remisión; no obstante, este plazo no debería superar nunca las cuatro semanas.

Se dispone de una variedad de medidas terapéuticas que, en general, se utilizan de una forma flexible, adaptadas a cada escenario clínico y paciente: más sencillas y con menos riesgos en los brotes más leves que se van ampliando si no obtienen respuesta. Los fármacos más usados en la mayor parte de los brotes leves a moderados son los salicilatos, aunque a veces estarán indicados los corticoides de baja biodisponibilidad orales (dipropionato de beclometasona) o tópicos (budesonida) o incluso los corticoides sistémicos clásicos. Se deberá escoger entre la vía rectal, la vía oral y una combinación de ambas, que dependerá fundamentalmente de la extensión de la enfermedad. Así, la actitud es completamente diferente en las proctitis, en las que el tratamiento tópico será el esencial, frente al resto de colitis (izquierda o extensa) en las que la terapia combinada tópica y oral será la norma.

Debido a la inflamación rectal, en los brotes es habitual que el paciente no sea capaz de retener el tratamiento tópico durante el tiempo adecuado. En esos casos, algunos consejos y “trucos” permitirán optimizar su administración (mantenerse en decúbito lateral izquierdo, administrar solo mitad del volumen hasta mejorar la tolerancia, cambiar las formas galénicas –supositorios, enemas líquidos, espumas,...–, o combinar formas galénicas o fármacos –mesalazina y corticoides–).

Los salicilatos orales a dosis mínima de mesalazina de 2,4 g/día y probablemente óptima >3 g/día en una dosis única diaria han demostrado ser eficaces en la inducción de la remisión de los pacientes con brote leve-moderado de CU de cualquier localización, siendo de elección su administración tópica (supositorios, espuma o enemas) a dosis mínima de 1 g/día en caso de proctitis o colitis ulcerosa izquierda. El tratamiento

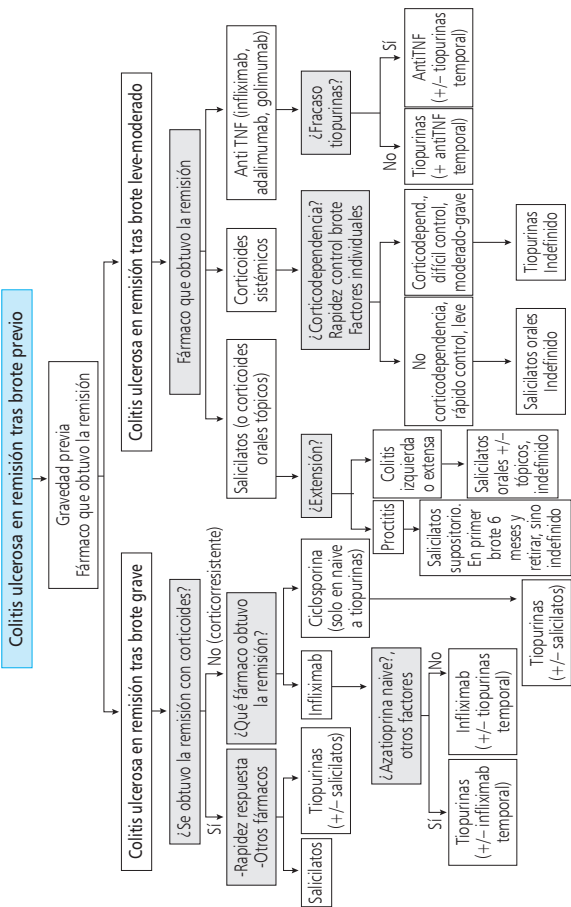
combinado con mesalazina tópica y oral parece ser más eficaz que el oral aislado y es de elección en pacientes con CU izquierda o extensa. Siendo de igual eficacia mesalazina y sulfasalazina orales, es la mesalazina el tratamiento de elección dada la incidencia de efectos adversos considerablemente mayor de la sulfasalazina.

Los corticoides de baja disponibilidad, y en concreto el dipropionato de beclometasona oral a dosis de 5 a 10 mg/día durante 4 semanas, añadida a mesalazina, han demostrado ser eficaces en la inducción de la remisión del brote leve-moderado. Si la situación clínica lo permite, pueden usarse antes de indicar corticoides clásicos. No obstante, los datos son limitados y el nivel de evidencia moderada. Los corticoides rectales, por el contrario, son menos eficaces que la mesalazina rectal por lo que son de segunda elección. Ante la falta de respuesta a mesalazina rectal, la combinación de salicilatos rectales con budesonida rectal podría mejorar los resultados. En cualquier caso, respecto a los corticoides rectales, los corticoides de baja disponibilidad son de elección frente a los corticoides clásicos, por su eficacia cuando menos igual y su menor tasa de efectos secundarios.

Los corticoides orales clásicos, a dosis “plenas” (1 mg/kg/día o 40-60 mg/día, nunca inferiores) de prednisona (o equivalente), en dosis única o repartida, son de elección ante fracaso de las medidas terapéuticas previas consiguiendo respuesta clínica en el 60% de los pacientes. Cuando no se obtenga respuesta (corticorresistencia), en un tiempo que varía según la gravedad del brote (entre 1-2 semanas), se debe indicar tratamiento como un brote grave. Además, entre un 20-25% de los pacientes que responden van a presentar corticodependencia, definida como la imposibilidad de reducir la dosis de prednisona por debajo de 10 mg/día tras 3 meses de su inicio por recidiva clínica o necesidad de reintroducirlas en los 3 meses siguientes a su retirada. La corticodependencia requiere tratamiento específico que se aborda en el apartado Mantenimiento.

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA (Fig. 2)

Una vez inducida la remisión clínica es aconsejable seguir tratamiento de mantenimiento de la remisión que se mantendrá, por norma general,

Figura 2. Tratamiento de mantenimiento de la colitis ulcerosa.


de forma indefinida y dependerá de la gravedad del brote y del fármaco utilizado para conseguir la remisión y la respuesta clínica.

Tratamiento de mantenimiento tras brote leve-moderado de CU

Tras inducir la remisión con mesalazina o corticoides (de baja disponibilidad oral o sistémicos), el mantenimiento puede ser con salicilatos (generalmente mesalazina, por su mejor tolerancia, a dosis de 1,5 g a 3 g/día en dosis única, o sulfasalazina oral a dosis de 2 g/día en dosis separada, ambos fármacos con una eficacia similar, con tasas de recidiva del 15-50% al año). En pacientes con CU distal puede indicarse el tratamiento tópico (supositorios en caso de proctitis o enemas/espuma de mesalazina en CU izquierda, a dosis mínimas de 1 g/2-3 veces por semana), aunque la mesalazina oral a dosis mínimas de 1,5 g/díarios también es eficaz. En aquellos casos que el brote, a pesar de haber sido moderado, haya sido refractario a corticoides y haya requerido emplear fármacos anti TNF, estos también deberán considerarse en el mantenimiento, así como las tiopurinas, o incluso su asociación.

Tratamiento de mantenimiento tras brote grave de CU (incluida corticorresistencia)

Cuando el brote grave se controló con corticoides, indicaremos salicilatos o tiopurinas, de acuerdo a factores individuales (Fig. 2).

Si, por el contrario, el brote fue corticorrefractario y requirió terapia de rescate para obtener la remisión, el mantenimiento dependerá del fármaco empleado:

- Brote grave corticorrefractario obtenida la remisión con ciclosporina: pauta descendente de corticoides (p. ej., disminuir 10 mg semanales hasta alcanzar dosis de 30-20 mg/día, a partir de la cual se reducirán 5 mg semanales hasta su retirada total) e introducción de tiopurinas, ya sea de forma inmediata tras la retirada de ciclosporina endovenosa o durante los 3 meses posteriores a su retirada siempre que se asocie a la administración de ciclosporina oral. Cuando se use ciclosporina oral, no deberá prolongarse más de 6 meses por riesgo de nefrotoxicidad irreversible y habitualmente se mantiene solo 4 a 6 semanas.

Mientras el paciente se halle bajo pauta triple de inmunosupresión (tiopurinas, ciclosporina y corticoides) debe considerarse profilaxis de infección por *Pneumocystis jiroveci* con cotrimoxazol.

- Brote grave corticorrefractario obtenida la remisión con IFX: se puede continuar mantenimiento con tratamiento combinado (IFX + tiopurinas) o monoterapia (IFX o tiopurinas), sin que se disponga de datos en la actualidad que permitan recomendar cuál es la mejor estrategia y en qué subgrupos de pacientes. La terapia combinada es la más eficaz y, en casos de gravedad previa, es probablemente la alternativa más razonable los primeros seis a doce meses. A partir de ese momento, elegir la terapia combinada, o la monoterapia con infliximab o azatioprina, dependerá de la respuesta, antecedentes del caso, y situación clínica específica.

Tratamiento de la corticodependencia

Puede aparecer y es frecuente, independientemente de la gravedad del brote. Siempre se debe tratar para evitar el uso prolongado o repetido de los corticoides, acompañado de efectos adversos inadmisibles. El tratamiento inicial son las tiopurinas (azatioprina o su metabolito, mercaptopurina, véase tabla I), que logran la retirada de los corticoides en alrededor de 2/3 de los pacientes. Es importante recordar que son fármacos de acción lenta y se aconseja mantenerlos de 3 a 6 meses antes de aceptar su falta de eficacia. La determinación de la actividad enzimática de la tiopurina metil transferasa (TPMT), aunque no es imprescindible, puede ser útil ya que contraindica el tratamiento cuando sea inferior a 5 U/ml RBC (riesgo elevado de mielosupresión grave). En caso de no disponer de esta determinación, se aconseja iniciar el tratamiento con 50 mg/día de azatioprina e incrementarlo 50 mg por semana hasta alcanzar dosis plenas previo control del hemograma (con fórmula leucocitaria) cada dos a cuatro semanas. La efectividad real de las tiopurinas se ve limitada por sus efectos adversos, que obligan a retirar el tratamiento en uno de cada cinco pacientes. Si no son efectivas, la alternativa más razonable en la mayoría de los casos son los agentes anti TNF. Aunque con diferente cantidad de evidencia disponible IFX y adalimumab y, más recientemente, golimumab, nos proporcionan tres alternativas. Las dosis

y pormenores de uso se reflejan en la tabla I. Las técnicas de aféresis (granulocitoaféresis y/o leucocitoaféresis) tal vez podrían ser de utilidad en esta situación, ante la contraindicación, reacción adversa grave o pérdida de respuesta a agentes biológicos aunque la evidencia científica es realmente escasa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gomollón F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J, en representación del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa or Spanish Group for Working on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). [Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36: e1-47.
2. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012; 6: 991-1030.
3. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *PURSUIT-SC Study Group. Gastroenterology*. 2014; 146: 85-95.
4. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, Rizzo G, Felice C, Marzo M, et al. Long-term combination therapy with infliximab plus azathioprine predicts sustained steroid-free clinical benefit in steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2014; 20: 1368-74.
5. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S et al. Infliximab, azathioprine, or infliximab+ azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: the UC SUCCESS trial. *Gastroenterology*. 2014; 146: 392-400.

TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN EN RELACIÓN CON EL PATRÓN CLÍNICO Y CON LA GRAVEDAD DEL BROTE

I. Ordás Jiménez, E. Ricart Gómez

INTRODUCCIÓN

La inducción de la remisión clínica asociada a la curación de las lesiones mucosas es el objetivo principal del tratamiento médico de la enfermedad de Crohn (EC). La finalidad del tratamiento es evitar la aparición de complicaciones (estenosis y/o fístulas) y el daño estructural a largo plazo, manteniendo en todo momento la calidad de vida de los pacientes.

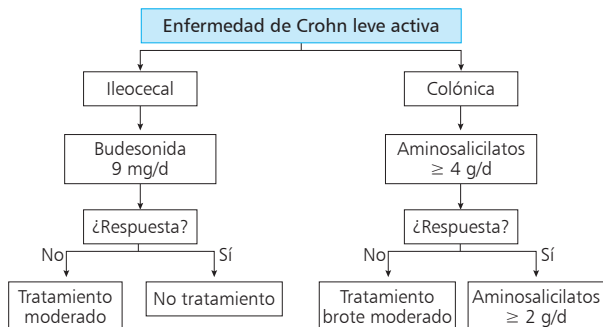
La elección del tratamiento médico debe realizarse de forma individualizada teniendo en cuenta la localización de las lesiones, la gravedad de los síntomas y el fenotipo de la enfermedad (inflamatorio, estenosante o fistulizante).

Ante cualquier cambio de estrategia terapéutica es fundamental descartar otras causas que justifiquen los síntomas (malabsorción de sales biliares, infecciones, sobrecrecimiento bacteriano, etc.), así como constatar de forma objetiva la presencia de inflamación mediante las exploraciones complementarias que se consideren más adecuadas en cada situación (biomarcadores, endoscopia y/o técnicas de imagen).

El tratamiento médico de la EC engloba cinco grupos farmacológicos diferentes incluyendo aminosalicilatos, corticoides, inmunomoduladores y fármacos anti-TNF.

INDUCCIÓN DE LA REMISIÓN

A continuación se detallan las estrategias de tratamiento médico en función de la localización, el fenotipo y la gravedad de la enfermedad (Figs. 1 y 2).

Figura 1. Tratamiento del brote leve de la enfermedad de Crohn.

Enfermedad de Crohn ileocecal

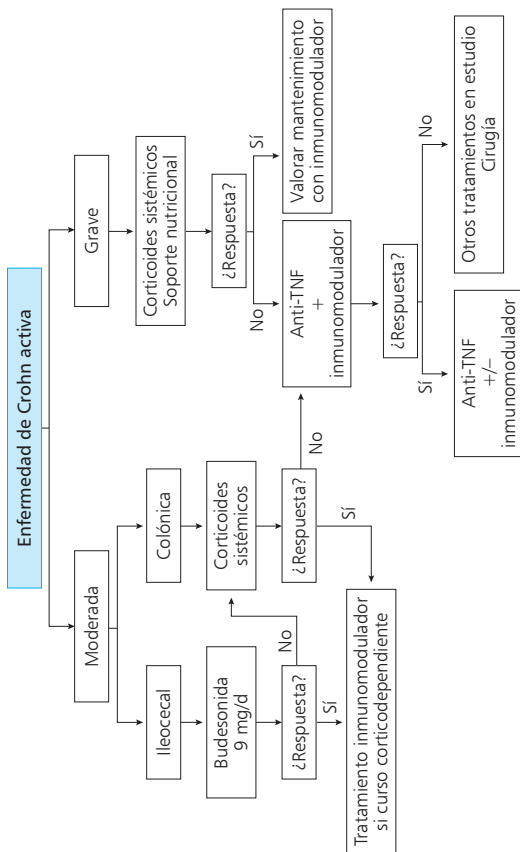
Brote leve

La budesonida oral (9 mg/d) es el fármaco de elección para inducir la remisión clínica en la EC ileocecal leve. La eficacia de la mesalazina para esta indicación es discutida ya que el beneficio clínico obtenido en comparación con el placebo es muy limitado. En caso de utilizar esta medicación, la dosis diaria debe ser 4 g. El uso de antibióticos o la terapia con nutrición enteral no se recomiendan para el tratamiento en adultos.

Brote moderado

El tratamiento de elección del brote moderado ileocecal es, al igual que en el brote leve, la budesonida (9 mg/d). Este fármaco es discretamente menos eficaz que la prednisona, pero en contrapartida se asocia a una menor tasa de efectos secundarios. La asociación de antibióticos a budesonida no aporta beneficio clínico por lo que no se recomienda su uso a excepción de aquellos casos en los que se sospeche una complicación séptica. Para los pacientes en los que la bu-

Figura 2. Tratamiento del brote moderado-grave de la enfermedad de Crohn.



desonida no es eficaz, la pauta más adecuada es la prednisona oral (1 mg/kg/d; o equivalente). En estos casos se aconseja un descenso gradual de la dosis, generalmente entre 8 y 12 semanas, de acuerdo con la gravedad y respuesta al tratamiento. Una reducción más rápida se asocia a mayores tasas de recidiva clínica precoz. En los casos en los que se produzca una falta de respuesta al tratamiento anteriormente descrito, se debe considerar el ingreso hospitalario para tratamiento con corticoides endovenosos.

Brote grave

En los casos de gravedad clínica, está indicado el ingreso hospitalario para tratamiento corticoideo endovenoso (1 mg/kg/d) con estrecha monitorización de la respuesta. En caso de refractariedad al tratamiento con corticoides, está indicado iniciar un fármaco anti-TNF. Tanto infliximab como adalimumab han demostrado eficacia en este escenario clínico. La dosis de inducción de infliximab, de administración endovenosa, es de 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6. La inducción con adalimumab se realiza con dosis de 160 mg s.c. seguidos de 80 mg s.c. tras un intervalo de dos semanas. La terapia combinada con infliximab y azatioprina ha demostrado ser más eficaz que la administración de infliximab en monoterapia por lo que se aconseja iniciar ambos fármacos de forma simultánea para minimizar el riesgo de inmunogenicidad, factor asociado a la pérdida de respuesta secundaria. En los casos en los que, bajo tratamiento inmunomodulador, el paciente presente un brote grave de la enfermedad, la asociación de un fármaco anti-TNF es la indicación más adecuada. En caso de intolerancia o contraindicación de tratamiento corticoideo y en aquellos casos en los que existan factores de mal pronóstico (enfermedad extensa, patrón fistulizante, enfermedad perianal asociada, etc.), está indicado iniciar tratamiento combinado con un inmunomodulador asociado a un fármaco anti-TNF. Un aspecto a tener en cuenta respecto a la terapia anti-TNF es que es más eficaz si se inicia de forma precoz (2-5 años de evolución de la enfermedad), comparado con un inicio más tardío. El uso de antibióticos se reservará para aquellos casos en los que exista una complicación séptica asociada. Finalmente, la cirugía debe indicarse en caso de refractariedad a las líneas de tratamiento médico anteriormente descritas.

Enfermedad de Crohn de colon

Brote leve

La sulfasalazina, a dosis de 4 g/d vía oral, ha demostrado un discreto beneficio clínico para el tratamiento de la EC de colon leve. Sin embargo, no se recomienda como tratamiento de primera elección debido a la elevada tasa de efectos secundarios. Los preparados de mesalazina tienen un efecto terapéutico similar, con una considerable menor incidencia de efectos adversos.

Brote moderado

El tratamiento de elección del brote moderado de la EC de colon siguen siendo los corticoides (1 mg/kg/d) sistémicos. La terapia con budesonida en su formulación actual no tiene un papel en el tratamiento de la enfermedad colónica ya que la liberación del fármaco activo se produce de forma exclusiva en íleon terminal y en colon derecho. La mesalazina no ha demostrado superioridad frente al placebo para el tratamiento del brote moderado, por lo que no tiene indicación en este escenario clínico. El tratamiento con metronidazol (10-20 mg/kg/d) ha demostrado una mayor tasa de respuesta frente al placebo pero no una mayor tasa de remisión sostenida, por lo que debido a la elevada tasa de efectos secundarios (superior al 50%), tampoco se considera un fármaco adecuado para esta indicación. Su uso queda limitado al tratamiento de las complicaciones sépticas, el sobrecrecimiento bacteriano y la enfermedad perianal.

En caso de refractariedad (o contraindicación) al tratamiento corticoideo, la indicación es iniciar un fármaco anti-TNF, asociado a un fármaco inmunomodulador para aumentar su eficacia.

Brote grave

El tratamiento de primera elección del brote grave son los corticoides sistémicos administrados por vía endovenosa (1 mg/kg/d). La terapia anti-TNF, como segunda línea de tratamiento, está indicada en caso de corticorrefractariedad y en caso de pérdida de respuesta del tratamiento inmunomodulador. Como primera línea de tratamiento, se puede considerar el inicio de un fármaco anti-TNF en aquellos casos en los que la enfermedad se asocie a criterios de mal pronóstico. En estos casos, como ya

se ha comentado previamente, se aconseja la terapia combinada (anti-TNF + inmunomodulador) ya que ha demostrado una mayor eficacia clínica.

Enfermedad de Crohn extensa de intestino delgado

Cuando existe una afectación extensa de intestino delgado (> 100 cm) la carga inflamatoria es mayor y a menudo se acompaña de deficiencias nutricionales. En esta situación clínica se considera indicado el tratamiento con corticoides y la introducción precoz de inmunomoduladores. El soporte nutricional se puede administrar como tratamiento adyuvante o como tratamiento exclusivo si la enfermedad es leve. Sin embargo, debe considerarse también la introducción precoz del tratamiento anti-TNF, especialmente en aquellos pacientes con factores de mal pronóstico, ya que múltiples estudios han demostrado una mayor eficacia si se introducen precozmente en el curso de la enfermedad. En presencia de estenosis, debe considerarse una aproximación conservadora, con dilatación endoscópica, estricturoplastias o resecciones limitadas, para evitar el riesgo de síndrome de intestino corto. La cirugía mínimamente invasiva es especialmente ventajosa en estos pacientes que, a menudo, requieren intervenciones quirúrgicas repetidas. Es muy importante mantener un buen soporte nutricional antes y después de la cirugía.

Enfermedad de Crohn gastroduodenal y esofágica

La afectación del tracto digestivo alto por EC se asocia a un peor pronóstico. No existen estudios controlados que evalúen específicamente el tratamiento médico en esta localización y la evidencia procede exclusivamente de series de casos. En general, los síntomas mejoran con inhibidores de la bomba de protones pero, dado el mal pronóstico, debe considerarse también el uso de corticoides, inmunomoduladores y/o el tratamiento precoz con fármacos anti-TNF. La dilatación endoscópica o la cirugía constituyen una opción terapéutica en presencia de estenosis con importante componente fibrótico.

Enfermedad fistulizante

La enfermedad fistulizante comprende la enfermedad perianal (véase capítulo 7) y las fístulas intraabdominales que comunican asas intestinales con otros órganos, con la pared abdominal o con otros tramos del tracto

digestivo (véase capítulo 8). Los principales aspectos a tener en cuenta para establecer la estrategia de tratamiento incluyen: 1) localización del trayecto fistuloso y su anatomía; 2) evaluación del origen de la fístula (asa intestinal estenosada o inflamada); 3) exclusión de sepsis (absceso); 4) determinar qué órganos están afectados; y 5) establecer el estado nutricional del paciente. No existen estudios controlados que evalúen la eficacia del tratamiento médico para la EC fistulizante no perianal. El manejo ha de ser multidisciplinar y ha de incluir gastroenterólogos, radiólogos y cirujanos. El tratamiento con fármacos anti-TNF se considera de elección en pacientes con fracaso previo a inmunomoduladores, aunque a menudo es necesario el tratamiento quirúrgico, especialmente en las fístulas enterovesicales. Los corticoides a dosis altas (>20 mg/d de prednisolona o equivalente durante más de dos semanas) aumentan el riesgo de complicaciones sépticas postoperatorias y se debe intentar suspenderlos o reducir la dosis antes de la cirugía.

Enfermedad de Crohn corticodependiente/corticorresistente

La corticodependencia y la corticorresistencia son dos situaciones clínicas especialmente relevantes y su manejo es independiente de la localización de la enfermedad. Los inmunomoduladores son el tratamiento de elección en caso de corticodependencia, siendo las tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina) los fármacos de primera elección. El metotrexato está indicado en pacientes con intolerancia o refractariedad a tiopurinas. La asociación de un anti-TNF al inmunomodulador aumenta la proporción de pacientes que alcanzan respuesta y remisión clínica.

En pacientes con EC activa refractaria a corticoides el tratamiento de elección es la asociación de un inmunomodulador y un anti-TNF tras la exclusión de complicaciones locales (absceso) y la comprobación endoscópica y/o radiológica de lesiones que justifiquen los síntomas.

MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN

La elección del tratamiento de mantenimiento para prevenir la recidiva tras la inducción de remisión con tratamiento médico debe tener en cuenta 3 aspectos: 1) el curso previo de la enfermedad (presentación

inicial, frecuencia y gravedad de las recidivas, fenotipo estenosante o fistulizante, cirugías previas); 2) la extensión y localización de la enfermedad (enfermedad localizada/extensa, afectación rectal, afectación del tracto digestivo alto); y 3) la eficacia y tolerancia a tratamientos previos.

El beneficio de la mesalazina como tratamiento de mantenimiento en la EC es muy marginal y solo estaría indicada (a dosis no inferiores a 2 g/d) en formas leves en las que se ha conseguido inducir la remisión con mesalazina.

Los corticoides, incluida la budesonida, no son eficaces para mantener la remisión a largo plazo y se acompañan de efectos secundarios frecuentes y graves por lo que no están indicados como tratamiento de mantenimiento.

Estudios recientes sugieren que la introducción precoz de azatioprina tras un primer brote de EC no es eficaz para mantener la remisión libre de corticoides, por lo que el tratamiento inmunomodulador debería iniciarse solo en casos de corticodependencia. En este escenario clínico, el tratamiento con tiopurinas permite la retirada de los corticoides y el mantenimiento de la remisión en aproximadamente un 50% de los pacientes. La duración del tratamiento no debe ser inferior a 4 años y el riesgo/beneficio de continuar o suspender el tratamiento debe ser discutido individualmente con cada paciente.

El metotrexato es eficaz para mantener la remisión en pacientes en los que se ha inducido la remisión con el mismo fármaco y está también indicado en pacientes intolerantes o refractarios a tiopurinas. No existen datos acerca de cuál debe ser la duración del tratamiento de mantenimiento con metotrexato. El uso mantenido de este fármaco no se ha asociado a un mayor riesgo de hepatotoxicidad, como se ha sugerido en otras patologías.

Los fármacos anti-TNF son eficaces tanto para inducir como para mantener la remisión y son de elección en aquellos pacientes que han precisado su uso para conseguir la remisión, especialmente si ya recibían previa-

mente tratamiento inmunomodulador. Datos recientes sugieren que el tratamiento anti-TNF podría suspenderse tras 12 meses de tratamiento combinado en un grupo muy seleccionado de pacientes, incluyendo aquellos que han mantenido la remisión clínica desde el inicio del fármaco junto con marcadores biológicos negativos y remisión endoscópica en el momento de la retirada.

CONSIDERACIONES FINALES

La EC es una enfermedad crónica, progresiva e incapacitante. Los objetivos del tratamiento van más allá del control de los síntomas e incluyen, entre otros, la cicatrización mucosa que se asocia a una mejor evolución de la enfermedad (menor requerimiento de cirugía y menos hospitalizaciones). Los fármacos anti-TNF constituyen el tratamiento más eficaz para inducir y mantener la curación mucosa en la EC y, en combinación con inmunomoduladores, son de elección en pacientes con EC grave y en aquellos con factores de mal pronóstico. En el resto de pacientes, se recomienda un enfoque rápido *step-up* con monitorización estrecha para minimizar el riesgo de progresión de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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. *J Crohns Colitis*. 2010; 4: 28-62.
2. Seow CH, Benchimol EI, Griffiths AM et al. Budesonide for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; CD000296.
3. Hanauer SB, 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.
4. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1383-95.
5. D'Haens G, Baert F, van Assche G et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008; 371: 660-7.
6. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD et al. The London position statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol*. 2010.

7. Panes J, López-Sanromán A, Bermejo F et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013; 145: 766-74e1.
8. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2013; 145: 758-65.e2; quiz e14-5.
9. 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: 1627-32.
10. Louis E, Mary JY, Vernier-Massouille G et al. Maintenance of remission among patients with Crohn's disease on antimetabolite therapy after infliximab therapy is stopped. *Gastroenterology*. 2012; 142: 63-70.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD PERIANAL

R.Alós Company, N. Maroto Arce

Bajo la denominación de enfermedad perianal (EPA) se incluyen las anomalías anorrectales (fisura, fístula o absceso, los repliegues cutáneos y la maceración perianal) presentes en los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) de cualquier otra localización o en los que los hallazgos anorrectales son compatibles con dicha enfermedad pero sin evidencia objetiva de la misma a nivel luminal.

El 5-9% de pacientes con EC debutan con patología anal o perianal. Es sencillo detectar una enfermedad perianal en un paciente ya diagnosticado de EC, sin embargo, es mucho más difícil diagnosticarla cuando precede al inicio de los síntomas gastrointestinales.

La incidencia de los problemas anales en la EC varía enormemente según las series publicadas oscilando entre el 20 y el 80%. Esta incidencia también es variable según la EC afecte al intestino delgado (22-71%) o al colon (47-92%).

La EPA incluye tres tipos de lesiones:

- a) Primarias: derivan del proceso patológico primario intestinal reflejando la actividad general de la propia EC (fisuras anales, úlceras cavitadas, colgajos cutáneos edematosos).
- b) Secundarias: complicaciones mecánicas o infecciosas de las lesiones primarias (fístulas, estenosis anal, absceso perianal, colgajos cutáneos).
- c) Concomitantes (o casuales): todas las anteriores, con independencia de la propia enfermedad, no relacionadas directamente con la EC.

Se conoce poco la historia natural de las fístulas en la enfermedad de Crohn. En un estudio que recoge la totalidad de pacientes diagnosticados

de enfermedad de Crohn entre 1970-1993 en el Condado de Olmsted (Minnesota), el 20% desarrollan fístulas perianales, siendo el riesgo acumulativo a los 10 y 20 años del 21 y 26%, respectivamente; el 34% de los pacientes desarrollan fístulas recurrentes, el 83% requieren tratamiento quirúrgico, la mayor parte de las veces cirugía menor, y hasta un 23% requieren resección intestinal.

En una revisión realizada en nuestro país que incluyó a 2.931 pacientes con EC y con un tiempo de evolución de su enfermedad de 12 años, el 24% desarrolló fístulas perianales (la mitad complejas), asociadas con frecuencia a abscesos y estenosis del canal anal.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y CLASIFICACIÓN

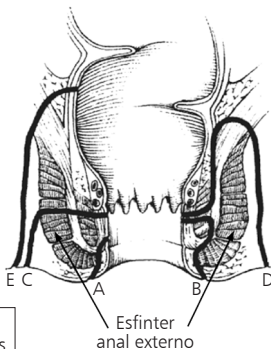
La EPA se manifiesta como erosiones superficiales, repliegues cutáneos, fisura, fístula, absceso o estenosis anal. Si se trata de una forma de debut, algunos rasgos nos pueden orientar a que se trata de una EPA: multiplicidad de las lesiones, localización atípica y escasa sintomatología en relación a los hallazgos macroscópicos.

Las fístulas, la segunda manifestación en orden de frecuencia después de los pliegues cutáneos, son crónicas e indoloras, salvo que exista pus a tensión. La mayoría suelen ser bajas y simples, aunque hay una proporción relativamente alta de fístulas complejas, siendo frecuente que existan varios orificios fistulosos externos, no solo en la región perianal, sino en zonas más alejadas como los glúteos, muslos o genitales. En las mujeres son también frecuentes las fístulas anovaginales o rectovaginales, sobre todo si hay afectación rectal.

Es muy importante realizar una clasificación adecuada de las fístulas perianales para determinar el tratamiento más adecuado. La clasificación más útil desde el punto de vista clínico es la clasificación de Parks (Fig. 1). Este sistema utiliza el esfínter anal interno y externo como referencia y considera cinco tipos diferentes de fístulas: superficial, interesfinteriana, transesfinteriana, supraesfinteriana y extraesfinteriana. De una forma más esquemática pero de gran utilidad clínica se consideran dos grupos: fístulas simples y fístulas complejas (Tabla I).

Figura 1. Clasificación de Parks de las fístulas.

- A. Fístula superficial
- B. Fístula interesfinteriana
- C. Fístula transesfinteriana
- D. Fístula supraesfinteriana
- E. Fístula extraesfinteriana



Fístulas bajas → simples
Fístulas altas → complejas

Parks AG, et al. Br J Surg. 1976; 63: 1-12.

Tabla I. Clasificación de las fístulas.**Fístulas simples**

- Bajas (superficial, interesfinteriana, transesfinteriana baja)
- Orificio externo único
- No dolor ni fluctuación ¿absceso?
- ¿Actividad rectal?

Fístulas complejas

- Altas (inter o transesfinteriana alta, supra o extraesfinteriana)
- Múltiples orificios
- Dolor / fluctuación
- Actividad rectal
- Rectovaginal
- Estenosis anal

El absceso anorrectal es la principal causa de dolor en el paciente con EPA. Alrededor del 78% suelen ser abscesos simples mientras que el 22% son complejos y en herradura. Otras causas de dolor anal y que pueden coexistir con la EC son: la fisura anal, las hemorroides con complicaciones, la hidrosadenitis supurativa y el carcinoma de ano.

DIAGNÓSTICO Y VALORACIÓN DE LA ACTIVIDAD

En la evaluación inicial de la EPA es fundamental realizar una correcta exploración de la región anal y perianal, así como del periné, siendo aconsejable realizar esta exploración conjuntamente con un cirujano.

La ecografía endoanal (EEA) y la resonancia magnética (RM) pélvica son las exploraciones complementarias indicadas para la evaluación de la enfermedad perianal. La exploración bajo anestesia sigue considerándose como el patrón “oro” de referencia para la valoración de la EPA compleja.

En todos estos pacientes debe realizarse un examen endoscópico del recto para valorar la existencia de actividad inflamatoria rectal.

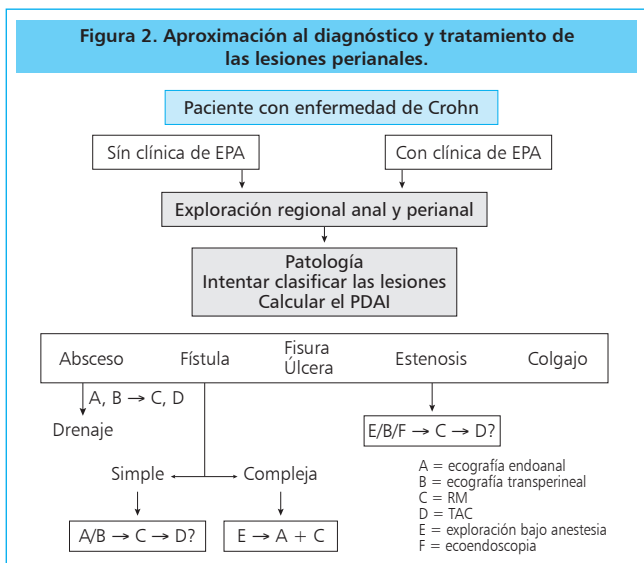
La EEA es de gran utilidad por su sencillez y accesibilidad en manos de un explorador experto. Se puede realizar de forma rutinaria en la consulta de coloproctología. Su sensibilidad y especificidad son superiores en la evaluación de los abscesos respecto a las fístulas. Es muy útil para diagnosticar abscesos, trayectos fistulosos, integridad esfinteriana, detección de carcinoma; y además permite la actuación terapéutica inmediata, como el drenaje de colecciones purulentas y la colocación de sedales. La ecografía anal tridimensional puede mejorar el rendimiento de esta técnica.

La RM es especialmente útil para valorar las colecciones purulentas de la pelvis, en la demostración de fístulas ocultas, en la evaluación de la extensión de la enfermedad proximal y/o nivel de la fístula, especialmente en los pacientes con sepsis perianal y con síntomas recurrentes refractarios al tratamiento. La seguridad diagnóstica de la RM oscila entre el 69-96%, bastante similar a la de la EEA (75-98%).

La sensibilidad de la tomografía axial computarizada (TAC) en la valoración de la EPA es inferior a la de la EEA y a la de la RM.

Otras técnicas más novedosas son: la ultrasonografía endoscópica (USE), que combina la técnica endoscópica con la ecográfica; y la ecografía perineal. Son útiles en la evaluación de las complicaciones perianales y

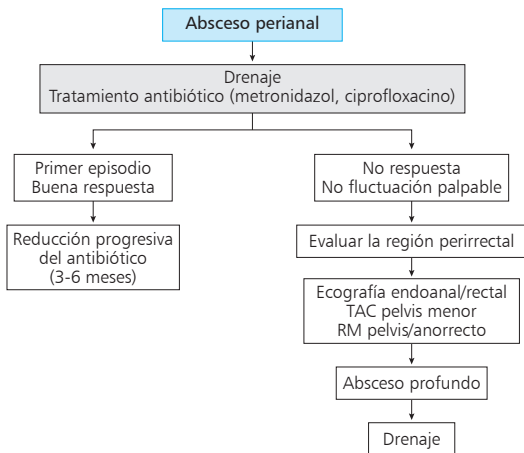
Figura 2. Aproximación al diagnóstico y tratamiento de las lesiones perianales.



perirrectales de la EC, y en la valoración de la región anorrectal en los pacientes con estenosis del canal anal.

La combinación de dos técnicas (exploración bajo anestesia, la ecografía endoanal y la RM) clasifica de forma adecuada el 95-100% de las lesiones.

En los pacientes con EPA complicada debería realizarse una exploración bajo anestesia junto con alguna técnica de imagen (ecografía endoanal o RM pélvica) para poder establecer el tratamiento médico/quirúrgico más adecuado. En la figura 2 se representa la aproximación al diagnóstico de la EPA y en la figura 3 la aproximación terapéutica frente al absceso perianal.

Figura 3. Aproximación al tratamiento del absceso perianal en la enfermedad de Crohn.

Los índices de actividad clínica de la EC no son útiles para evaluar la actividad perianal. El índice que mejor valora la función o calidad de vida de los pacientes con EPA es el PDAI (*Perianal Disease Activity Index*), de la Universidad de McMaster (Tabla II). Una alternativa es el índice de Present-Rutgeerts, que valora el número de orificios fistulosos que supuran de forma espontánea y a la presión digital.

Mediante EEA y RM se ha demostrado que el cierre de los orificios fistulosos externos no se correlaciona bien con la curación de las fístulas al observarse con estas exploraciones persistencia de *sinus*, trayectos o colecciones. Esto sugiere que las técnicas de imagen pueden tener un papel importante como marcadores predictivos de respuesta al tratamiento médico y de la recidiva.

Tabla II. Índice actividad EPA (PDAI).**Descarga**

- 0. Ausente
- 1. Mínimo mucoso
- 2. Moderado moco o pus
- 3. Importante
- 4. Incontinencia fecal

Dolor/restricción actividades

- 0. No restricción actividades
- 1. Escaso discomfort, no restricción
- 2. Moderado discomfort, algunas limitaciones
- 3. Marcado discomfort y restricción
- 4. Severo dolor y limitación

Grado de induración

- 0. No induración
- 1. Induración mínima
- 2. Induración moderada
- 3. Induración marcada
- 4. Fluctuación/absceso

Restricción actividad sexual

- 0. No restricción actividad sexual
- 1. Restricción leve
- 2. Limitación moderada
- 3. Limitación marcada
- 4. Limitación total

Tipo de enfermedad perianal

- 0. Ausente/colgajos cutáneos
- 1. Fisura anal o desgarro mucoso
- 2. <3 fístulas perianales
- 3. ≥3 fístulas perianales
- 4. Ulceración esfínter anal

TRATAMIENTO MÉDICO

Debe ser siempre individualizado y, en general, lo más conservador posible, siendo fundamental la colaboración entre el gastroenterólogo y el cirujano. En todos los casos se debe conocer la extensión y la actividad

de la EII, valorar la participación del recto, identificar la presencia de abscesos y clasificar anatómicamente las fístulas.

Antibióticos

Aunque no hay ensayos clínicos controlados, metronidazol (10-20 mg/kg) y ciprofloxacino (500 mg/12 h), solos o en combinación, han demostrado eficacia en el tratamiento de la EPA (Nivel de evidencia 3, grado de recomendación C). El tratamiento antibiótico puede ser mantenido hasta 6 meses si es efectivo. Estudios abiertos prospectivos sugieren que meropenem y rifaximina pueden ser una alternativa a metronidazol y/o ciprofloxacino para el tratamiento de la EPA.

Inmunosupresores

Tiopurínicos (azatioprina/mercaptopurina)

Los pacientes que no responden al tratamiento antibiótico combinado, que presentan recidivas frecuentes o precoces, o con fístulas complejas, son subsidiarios de tratamiento inmunosupresor. El resultado de un metaanálisis de cinco estudios controlados frente a placebo que analiza la eficacia de azatioprina (2,5 mg/kg) y 6-mercaptopurina (1,5 mg/kg) en el tratamiento de la EC confirma la eficacia de estos fármacos en la inducción de la remisión en los pacientes con EPA (OR 4,44 IC 95% 1,5013,20) (Nivel de evidencia 1a, grado de recomendación A).

Ciclosporina

La experiencia con ciclosporina se basa en los resultados de estudios no controlados que confirman que la vía intravenosa es la más adecuada, la dosis óptima son 5 mg/kg/día, debiendo utilizarse como tratamiento inicial para obtener una rápida remisión de la EPA y siempre como tratamiento puente hacia la utilización de azatioprina o 6-mercaptopurina. Es discutible la transición de ciclosporina intravenosa a ciclosporina oral para mantener la respuesta clínica, al menos en la actualidad.

Tacrolimus

En los pacientes no respondedores a terapias biológicas (infliximab y adalimumab), y antes de plantear una opción quirúrgica agresiva, puede usarse como tratamiento de rescate tacrolimus oral (0,2 mg/kg/día). No

obstante, su uso está limitado por sus efectos secundarios: disfunción renal, hipertensión.

Recientemente se ha comunicado que el tacrolimus administrado de forma tópica puede ser una alternativa en los pacientes con úlceras perineales

Tratamientos biológicos

Según las recomendaciones ECCO del 2010, los fármacos anti TNF infliximab y adalimumab se deben usar como tratamientos médicos de segunda línea, aunque en los casos más complejos pueden utilizarse como tratamientos de primera línea, como se recoge en las recientes recomendaciones de GETECCU.

Infliximab. Está indicado en el tratamiento de los pacientes con EC con fístulas enterocutáneas (pared abdominal y región perianal) refractarias a antibióticos e inmunosupresores. Ha demostrado ser significativamente superior a placebo en la obtención del cierre de las fístulas y en la reducción de los puntos de drenaje (55 y 68% frente a 13 y 26% del grupo placebo, respectivamente). La dosis recomendada es de 5 mg/kg (perfusión endovenosa) administrada basalmente y a las 2 y 6 semanas. La mayoría de los pacientes responden después de la primera y segunda dosis, y los que no lo hacen es poco probable que lo hagan a la tercera; en estos casos puede administrarse una dosis adicional de 10 mg/kg. Los resultados del estudio ACCENT-II confirman la eficacia de los tratamientos repetidos a intervalos de 8 semanas en el mantenimiento de la remisión en los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante (48% en el grupo de anti-TNF α frente a 27% en el de placebo). Por lo tanto, las evidencias sugieren que el infliximab (5 mg/kg cada 8 semanas durante 1 año) es eficaz en el mantenimiento de la remisión en los pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante tras su inducción con este fármaco (tres dosis a 0,2 y 6 semanas) (Nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A).

Si se suspende el tratamiento de mantenimiento con IFX al cabo de un año en los pacientes con fístulas complejas en remisión clínica, la probabilidad de recidiva es del 60% a los seis meses de la suspensión, lo que sugiere la

necesidad de prorrogar el tratamiento más allá de este periodo de tiempo en este subgrupo de pacientes.

Hasta un 10-15% de pacientes pueden desarrollar abscesos tras el tratamiento con infliximab. El uso combinado de sedales con IFX en estos pacientes es superior al IFX solo para conseguir el cierre de las fístulas y reducir la recidiva. En las fístulas complejas puede valorarse mantener el tratamiento indefinidamente.

En los pacientes respondedores primarios con intolerancia o pérdida de respuesta a infliximab (reaparición de la actividad de la enfermedad a pesar de la administración de 10 mg/kg de infliximab y necesidad de acortar a 6 semanas la infusión en dos controles sucesivos) debe reevaluarse la región perianal mediante exploración o mediante técnica de imagen, con el fin de descartar un absceso. También debe descartarse un brote de actividad luminal.

Adalimumab ha demostrado ser eficaz en la enfermedad perianal utilizando su pauta de inducción habitual. También es útil como rescate en un subgrupo de pacientes con pérdida de respuesta a infliximab. En ocasiones se ha de intensificar el tratamiento de mantenimiento con adalimumab solo para conseguir el cierre y/o mejoría de las fístulas perianales, al menos en los primeros meses.

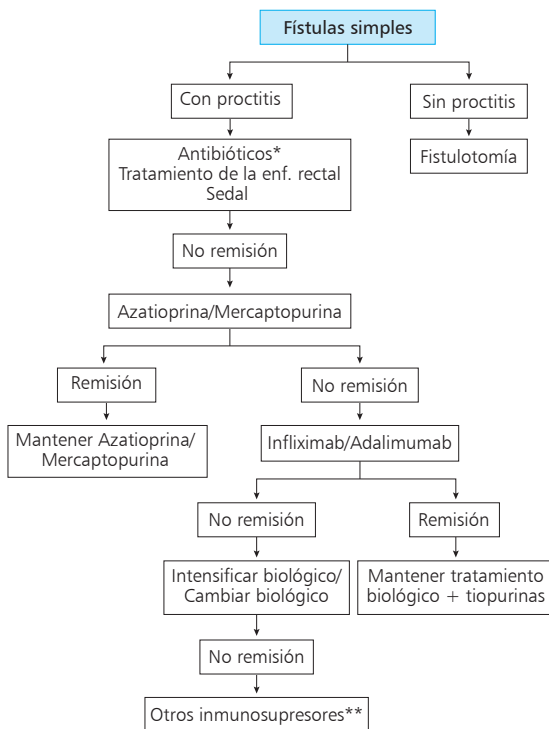
En las figuras 4 y 5 se representa el algoritmo de actuación frente al paciente con fístula perianal simple y compleja.

Otros tratamientos

Oxígeno hiperbárico

Se ha utilizado en el tratamiento de la EC asumiendo que existe una alteración en la oxigenación tisular que facilita la proliferación de gérmenes anaerobios. La elevación de la presión parcial de oxígeno durante 90 minutos en cámara hiperbárica (2,5 atmósferas absolutas) ha demostrado su eficacia en la inducción de la remisión en pacientes con EC perianal crónica refractaria. Se necesitan estudios controlados que confirmen estos hallazgos.

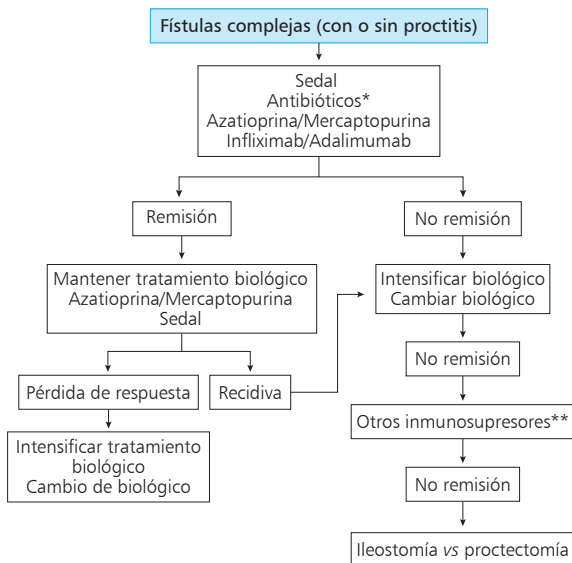
Figura 4. Algoritmo diagnóstico-terapéutico en enfermedad de Crohn con fístula perianal.



*Metronidazol/Ciprofloxacino

**Ciclosporina (terapia de inducción)/Tacrolimus (terapia inducción y mantenimiento)

Figura 5. Algoritmo de tratamiento médico-quirúrgico de las fístulas complejas.



*Ciprofloxacino + Metronidazol

**Tacrolimus

Biomateriales (fibrina biológica y materiales basados en el colágeno)

La utilización de fibrina, tapones de colágeno u otros materiales biológicos han sido utilizados en las fístulas perianales complejas con resultados muy dispares. Se requieren más estudios con mayor número de casos para poder establecer realmente la utilidad de estas técnicas.

Tabla III. Principios básicos del tratamiento quirúrgico de la enfermedad de Crohn perianal.

- Tratar solo síntomas y complicaciones
- Tratamiento individualizado y consensuado (paciente-gastroenterólogo-cirujano)
- No intervenir sin tratar médicamente la enfermedad intestinal activa
- Evitar cirugía anal en presencia de proctitis
- Evitar grandes heridas quirúrgicas
- Preservar el mecanismo esfinteriano

Células madre

La administración de células madre autólogas o heterólogas en las fístulas es una alternativa muy atractiva. Hasta el momento, los pocos datos disponibles sugieren que el 70% de pacientes mejoran de manera significativa con cierre completo de los orificios externos. Son necesarios más ensayos clínicos para extraer conclusiones.

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Cualquier tipo de actuación quirúrgica deberá seguir unos principios básicos (Tabla III):

- a) Tratar los síntomas y las complicaciones.
- b) Intentar clasificar las lesiones.
- c) Tratar médicamente la EC intestinal subyacente.
- d) Evitar grandes heridas quirúrgicas.
- e) Preservar la función esfinteriana anal.

El abordaje de la EPA debe ser individualizado y en colaboración entre paciente, gastroenterólogo y cirujano. De modo esquemático podemos distinguir diferentes actuaciones (Tablas IV y V).

Cirugía local

En el caso de abscesos, se debe proceder siempre a su drenaje quirúrgico de modo precoz.

Tabla IV. Esquema terapéutico quirúrgico de las lesiones específicas de EPA en las que fracasa el tratamiento médico.

Tipo de lesión	Proctitis	Sin proctitis
Repliegues cutáneos	No operar	Operar solo si dificultan higiene
Fisura anal	No operar	Esfinterotomía lateral interna cerrada muy selectivamente
Abscesos	Drenaje	Drenaje
Estenosis	Dilatación digital	Dilatación digital
Fístula simple	Sedal	Fistulotomía
Fístula compleja	Sedal	Colgajo de avance endorrectal o sedal
Fístula rectovaginal	Ileostomía derivativa ¿Sedal?	Colgajo cutáneo, rectal o vaginal Asociar o no estoma derivativo
Sepsis perianal	Drenaje de focos sépticos Ileostomía vs proctectomía	Estoma derivativo Tratar fístulas

Tabla V. Técnicas de cirugía mayor o radical en la EPA.

Tipo de cirugía	Indicación
Ileostomía derivativa (rara vez se cierra)	EPA grave no controlable, con/sin recto afecto
Procedimiento Hartmann (para evitar sinus perineales)	Paso intermedio a proctectomía
Proctectomía interesfinteriana	EPA intratable

La fisura anal suele curar espontáneamente hasta en un 80%. Se puede administrar tratamiento a base de aplicación tópica de nitroglicerina o diltiazem, cremas con anestésicos locales e incluso toxina botulínica,

como pasos previos a la intervención que consistirá en la esfinterotomía lateral interna, preferentemente cerrada.

Rara vez se presentan síntomas debido a estenosis anal y, si esta aparece y llega a interferir la evacuación, puede corregirse con dilatación digital mínima bajo anestesia en varias sesiones.

Las fístulas perianales representan un problema complejo y desafiante. En caso de fístulas bajas la fistulotomía es eficaz en más del 90% de casos, siempre que no haya proctitis en cuyo caso se debe colocar un sedal blando de drenaje. Si se trata de fístulas altas sin proctitis el colgajo de avance mucoso es una buena opción, aunque suele preferirse el sedal laxo. En este tipo de fístulas lo usual es que exista afectación rectal en cuyo caso el tratamiento de elección es el sedal de drenaje. En el caso de fístulas rectovaginales se puede proceder a su reparación si el recto está indemne porque de otro modo hay que recurrir a sedales, estomas o incluso proctectomía.

Se ha utilizado la administración local de biológico (infiximab) en los tejidos de alrededor de las fístulas y en las estenosis inflamatorias con resultados muy diversos. Todas estas técnicas precisan de validación definitiva.

Cirugía mayor o radical

Si hay afectación rectal, la EPA suele manifestarse con lesiones graves y sintomáticas, a veces difíciles de manejar. La complejidad en estos casos llega a tal extremo que se hace necesario recurrir a técnicas más agresivas.

- Estoma derivativo: permite dejar en reposo el proceso inflamatorio perianal y se facilita el tratamiento quirúrgico definitivo bajo circunstancias más favorables. Con esta técnica se consiguen hasta el 80-90% de remisiones a corto plazo, pero un 70% acabarán en proctectomía por recurrencia de los síntomas.
- Procedimiento de Hartmann: suele ser el paso intermedio a la proctectomía definitiva en un paciente con proctitis y enfermedad ano-

rectal grave. De este modo perseguimos disminuir la incidencia del sinus perineal persistente.

- Proctectomía interesfinteriana: a considerar cuando la EPA no responde ni a los tratamientos médicos ni a la cirugía local. Sus indicaciones habituales son la sepsis perianal refractaria al tratamiento médico-quirúrgico, la estenosis rectal grave, las úlceras rectales progresivas con gran destrucción tisular y la incontinencia por destrucción esfinteriana secundaria a la EPA. La posibilidad de proctectomía en un paciente con EPA grave que presente afectación rectal es muy elevada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chaparro M, Burgueño P, Vera I, et al. Epidemiological study of perianal fistulas in patients with Crohn's disease. *J Crohn's Colitis*. 2011; 5(Suppl 1): S111.
2. Domenech E, Hinojosa J, Nos P, García-Planella E, Cabre E, Bernal I, et al. Clinical evolution of luminal and perianal Crohn's disease after inducing remission with infliximab: how long should patients be treated? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005; 22: 1107-13.
3. Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, Khanna R, Ng SC, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut*. 2014; 63: 1381-92.
4. Hinojosa J. Enfermedad de Crohn perianal. En: Gomollón F, ed. *Tratado de terapéutica en enfermedad inflamatoria intestinal*. Madrid: Nature Publishing Group; 2014.
5. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1995; 123: 132-42.
6. Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher GJ, Clain JE, Tremaine WJ, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology*. 2011; 121: 1064-72.
7. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al. The second European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohn's Colitis*. 2010; 4: 63-101.

TRATAMIENTO DE SITUACIONES CLÍNICAS ESPECIALES: FÍSTULAS, MASA INFLAMATORIA (CON O SIN ABSCESO) Y ESTENOSIS

J.R. Molés, M. Mínguez

FÍSTULAS NO PERIANALES

Las fístulas son una complicación tan frecuente e importante en la enfermedad de Crohn (EC) que definen por sí mismas un fenotipo o patrón clínico de la enfermedad. Se observan entre un 13% y un 48% de los pacientes, con un riesgo acumulativo del 33% y del 50%, a los 10 y a los 20 años del diagnóstico. Las fístulas se originan por la extensión transmural del proceso inflamatorio entre dos órganos vecinos. Se clasifican en internas, cuando comunican dos vísceras entre sí, y externas, cuyo origen generalmente se localiza en el íleon o el colon y termina en la piel (Tabla I).

Tabla I. Clasificación de las fístulas

Fístulas internas

- | | |
|---------------------|--------------------|
| • Entero-entéricas | |
| - Íleo-ileales | - Íleo-cecales |
| - Íleo-sigmoideas | - Colo-gástricas |
| - Colo-duodenales | |
| • Entero-urinarias: | |
| - Entero-vesicales | - Entero-uretrales |
| - Entero-ureterales | |
| • Entero-genitales | |
| - Recto-vaginales | - Ano-vaginales |

Fístulas externas (entero-cutáneas)

- | | |
|---------------|-------------------|
| • Espontáneas | • Postquirúrgicas |
| • Perianales | |

Las fístulas perianales son las más frecuentes (54%) y se analizan en el capítulo 7, seguidas de las entero-entéricas (24%). El curso clínico de las fístulas depende de la localización y de la complejidad. De forma espontánea únicamente curan entre el 6 y el 13% de las fístulas (al mes de seguimiento).

La mayoría de los estudios que analizan la prevalencia o el tratamiento (observacionales o randomizados) de la enfermedad fistulizante se han realizado en pacientes con fístulas perianales, por lo que en la actualidad destaca la escasez de estudios controlados en la enfermedad fistulizante no perianal.

Actitud diagnóstico-terapéutica de las fístulas no perianales.

Abordaje de la enfermedad fistulizante

Objetivos específicos a conseguir

- Evaluación clínica que incluya:
 - Localizar el origen de la fístula y su anatomía.
 - Determinar la presencia de inflamación o estenosis en el asa intestinal en la que tiene su origen la fístula.
 - Identificar y drenar cualquier proceso infeccioso asociado (absceso).
 - Determinar qué órganos están afectados y su contribución en la sintomatología sistémica y en la afectación en la calidad de vida.
 - Valorar el estado nutricional del paciente.
- Erradicar la fístula (tratamiento médico, quirúrgico o ambos).
- Prevenir la recurrencia de la fístula.

Equipo evaluador implicado en las decisiones terapéuticas

Imprescindible, la colaboración conjunta de gastroenterólogos y cirujanos.

Tratamiento concomitante

Médico o quirúrgico de la actividad de la enfermedad de Crohn.

Criterios de respuesta al tratamiento

Uno de los problemas a la hora de evaluar la enfermedad fistulizante en la enfermedad de Crohn es la falta de validación de criterios clínicos para

valorar la respuesta al tratamiento médico (mejoría o curación, tiempo que se debe esperar a observar la respuesta, duración de la respuesta y necesidad o no de tratamiento de mantenimiento), así como la eficacia en función del tratamiento (monoterapia o asociaciones).

Los escasos estudios que han aplicado criterios clínicos evolutivos han establecido las siguientes definiciones en pacientes con fístulas externas:

Respuesta clínica (parcial) de la enfermedad fistulizante

Cierre mantenido (del orificio externo) de un 50% o más de las fístulas detectadas antes del tratamiento durante un mínimo de cuatro semanas consecutivas.

Respuesta completa (curación de la fístula)

Ausencia de drenaje por el orificio externo tras compresión de la zona afecta durante un mínimo de 4 semanas consecutivas. La evaluación en fístulas internas se basa en criterios sintomáticos y es variable según los diferentes estudios.

Actitud diagnóstico-terapéutica de las fístulas no perianales según el tipo

Actualmente la enteroRM es la técnica más rentable en el diagnóstico de fístulas intra-abdominales.

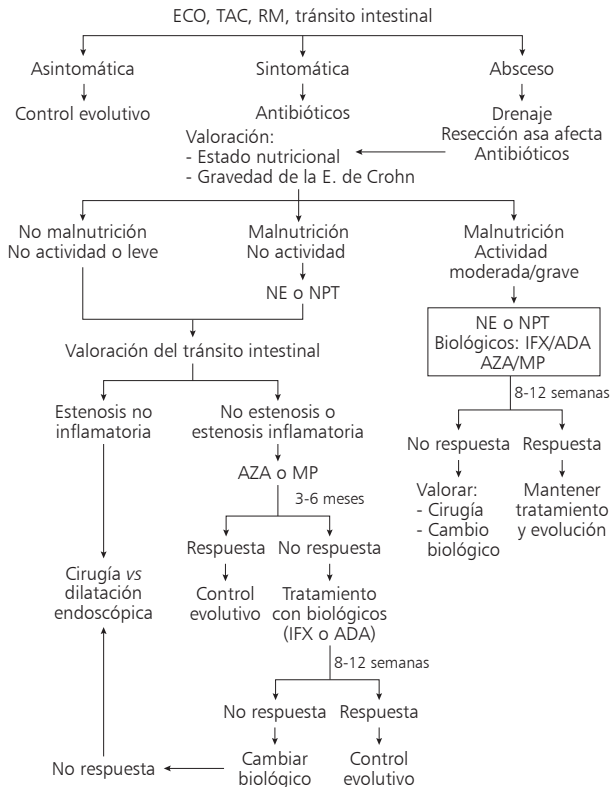
Fístulas entero-entéricas (Fig. 1)

En términos generales, las fístulas que unen segmentos intestinales cercanos entre sí son poco o nada sintomáticas y no repercuten en el estado nutricional, sin embargo las fístulas que comunican segmentos proximales con distales (colo-gástricas o colo-duodenales) tienen una gran repercusión sintomática y nutricional.

Fístulas de íleon distal a ciego o colon ascendente

- Concepto: son trayectos fistulosos cortos que comunican áreas distales de íleon con el ciego o el colon ascendente.
- Diagnóstico:
 - Síntomas: la mayoría son asintomáticas.

Figura 1. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de las fistulas entero-entéricas.



IFX: infliximab; ADA: adalimumab; AZA: azatioprina; MP: mercaptopurina.

- Técnicas diagnósticas: el diagnóstico suele ser fortuito, el 75% se objetiva en el curso de una exploración radiológica, y el 25% en quirófano o en estudios de piezas quirúrgicas.
- Tratamiento: en general, por sí mismas no requieren tratamiento, sin embargo el proceso inflamatorio o la existencia de estenosis fibróticas asociadas deciden tratamiento médico y/o quirúrgico específico.

Fístulas íleo-sigmoideas

- Concepto: comunican la luz del íleon con el sigma. Generalmente son consecuencia de un proceso inflamatorio ileal transmural agresivo que contacta con el sigma. Afectan al 6% de los pacientes con EC y constituyen el 16-26% de las fístulas internas en esta enfermedad.
- Diagnóstico:
 - Síntomas: predominan la diarrea, pérdida de peso y dolor abdominal.
 - Técnicas diagnósticas: TAC, RM y/o enema opaco. Complementariamente, y si es necesario conocer la existencia e intensidad del proceso inflamatorio, se realizará colono-ileoscopia.
- Tratamiento: medidas generales encaminadas a mejorar el balance hidroelectrolítico y soporte nutricional incluyendo dietas enterales de absorción rápida y alimentación parenteral si es preciso. Tratamiento del proceso inflamatorio (si lo hubiera) con corticoides y/o inmunomoduladores asociando antibióticos (metronidazol y/o ciprofloxacino).

Específicamente no existen estudios que demuestren el beneficio del tratamiento médico sobre la mejoría o el cierre de este tipo de fístula. Estudios no controlados con resultados a corto y medio plazo han demostrado que la 6 mercaptopurina consigue el cierre de fístulas entero-entericas en el 14%, y mejoría clínica en el 71% (GR:C)*. Con infliximab, se han publicado estudios frente a placebo de fístulas entero-entericas sin especificar el subtipo de las mismas, con resultados del 52% de respuesta en la semana 14 después del inicio del tratamiento (GR:A)*. La mayoría de las fístulas requieren tratamiento quirúrgico, que consiste generalmente en la resección del íleon afecto preservando el sigma.

Fístulas colo-gástricas y colo-duodenales

- Concepto: son comunicaciones del colon con la cavidad gástrica o el marco duodenal. Son extraordinariamente infrecuentes (< 1% de todas las fístulas en EC).
- Diagnóstico:
 - Síntomas: anorexia, pérdida de peso, dolor abdominal y ocasionalmente aliento fecaloideo.
 - Técnicas diagnósticas: TAC o RM, tránsito baritado, enema opaco, gastroscopia, colonoscopia.
- Tratamiento: además de las medidas generales que incluyen soporte nutricional y cobertura antibiótica, la mayoría de pacientes requerirá intervención quirúrgica.

Aunque se considera que el reposo intestinal y el uso de nutrición parenteral total (NPT) pueden acelerar el proceso de curación, no existen estudios clínicos controlados que hayan valorado específicamente este aspecto. Pese a ello, la NPT estará indicada en pacientes desnutridos que no puedan controlarse con nutrición enteral administrada a través de sonda.

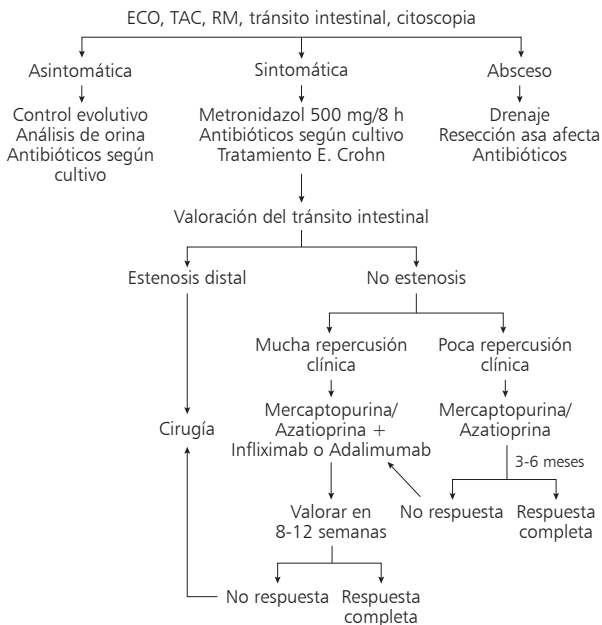
La somatostatina y su análogo octreótido actúan reduciendo la secreción intestinal y pancreática, así como la velocidad del tránsito intestinal. Ambos agentes pueden reducir el débito de la fístula en unos 500 ml/día acelerando su cierre y reduciendo las complicaciones infecciosas.

Los pocos datos existentes sobre la efectividad del tratamiento médico demuestran su escasísima eficacia, los corticoides únicamente consiguen la curación en 1 de cada 14 pacientes (7%), y la 6- mercaptopurina mejoría en el 33%. No existen estudios con otro tipo de tratamiento médico.

Fístulas entero-vesicales o entero-ureterales (Fig. 2)

- Concepto: generalmente tienen su origen en la extensión de una afectación ileal (64%) hacia la vejiga, pero pueden originarse también a partir del colon (21%) y del recto (8%). Se observan en aproximadamente el 8% de pacientes con EC y son más frecuentes en los hombres.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de las fistulas entero-vesicales.



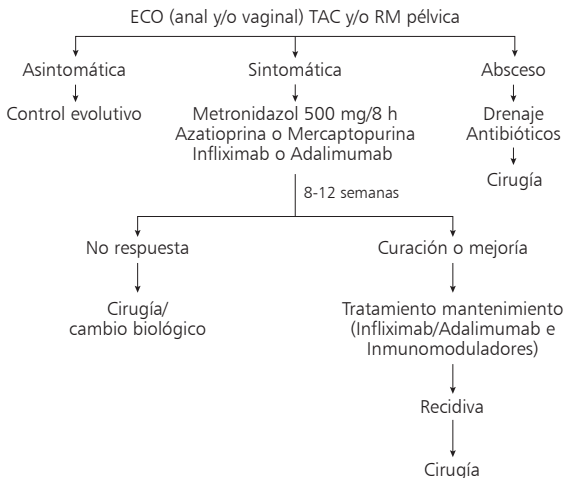
- Diagnóstico:
 - Manifestaciones clínicas: la neumaturia es el signo más frecuente, siendo, junto con la fecaluria, manifestaciones diagnósticas. Otros signos y síntomas incluyen disuria, infecciones urinarias de repetición y sepsis.

- Técnicas diagnósticas: la TAC y/o RM presentan la mayor sensibilidad. La presencia de gas en el interior de la vejiga en ausencia de instrumentalización o infección es diagnóstica. La cistoscopia confirma el diagnóstico en el 30-67% de los pacientes con síntomas urinarios.
- Tratamiento: aunque las grandes series publicadas utilizan el tratamiento quirúrgico como primera opción (hasta un 90% de los casos), en la actualidad se considera que el control médico de los síntomas urinarios (con antibióticos, analgésicos) y de la enfermedad intestinal de base, con anti-TNF e inmunosupresores siguiendo los mismos criterios que para la enfermedad fistulizante perianal, puede ser la primera opción terapéutica y se puede mantener durante largo tiempo en la mayoría de pacientes. La incidencia de pielonefritis e insuficiencia renal en las fístulas entero-vesicales manejadas con tratamiento médico a largo plazo es mínima.

Fístulas recto-vaginales (Fig. 3)

- Concepto: las fístulas ano-vaginales o rectovaginales representan el 9% de todas las fístulas en la EC. La mayoría de fístulas se originan en el canal anal y penetran anteriormente hacia vagina cerca del introito. Las fístulas que se originan en el recto se asocian a enfermedad rectal y frecuentemente pueden ser complejas.
- Diagnóstico:
 - Manifestaciones clínicas: la mayoría de las pacientes manifiestan paso de heces o aire por vagina, aunque hasta un 20% de los casos son asintomáticas. También pueden ocasionar disconfort perianal, incontinencia y dispareunia.
 - Técnicas diagnósticas: exploración meticulosa ano-vaginal con sedación o anestesia, ecografía anal y rectal utilizando agua oxigenada diluida para localizar el trayecto fistuloso, fistulografía con colorantes (azul de metileno) y/o RM.
- Tratamiento: estudios no controlados con un número muy escaso de pacientes han demostrado que el metronidazol y 6-mercaptopurina/azatioprina reducen los síntomas, y consiguen el cierre parcial o total de las fístulas hasta el 50% en un seguimiento de seis meses (GR:C)*. La ciclosporina intravenosa como tratamiento de inducción

Figura 3. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de las fistulas recto-vaginales.



seguido de ciclosporina oral de mantenimiento ha demostrado que puede llegar a producir el cierre de la fístula hasta en el 100% de los casos en un tiempo medio de 8 días, sin embargo, la recaída se produce en la mayoría de pacientes (40-80%) en cuanto se suprime la ciclosporina oral, observando una modesta disminución de la misma cuando la ciclosporina se asocia a azatioprina y se mantiene durante un tiempo superior a los 3 meses (GR:B)*.

No existen estudios prospectivos específicos para este tipo de fistulas, los fármacos anti-TNF se utilizan con las mismas pautas que en la enfermedad perianal. El infliximab mostró su eficacia en el 48% de los casos tratado en el análisis *post-hoc* del ACCENT II (GR:B)*.

Las pacientes con síntomas refractarios finalmente requerirán tratamiento quirúrgico, cuyo éxito va a depender de un tratamiento agresivo prequirúrgico de la inflamación rectal.

Fístulas entero-cutáneas (Fig. 4)

Fístulas espontáneas

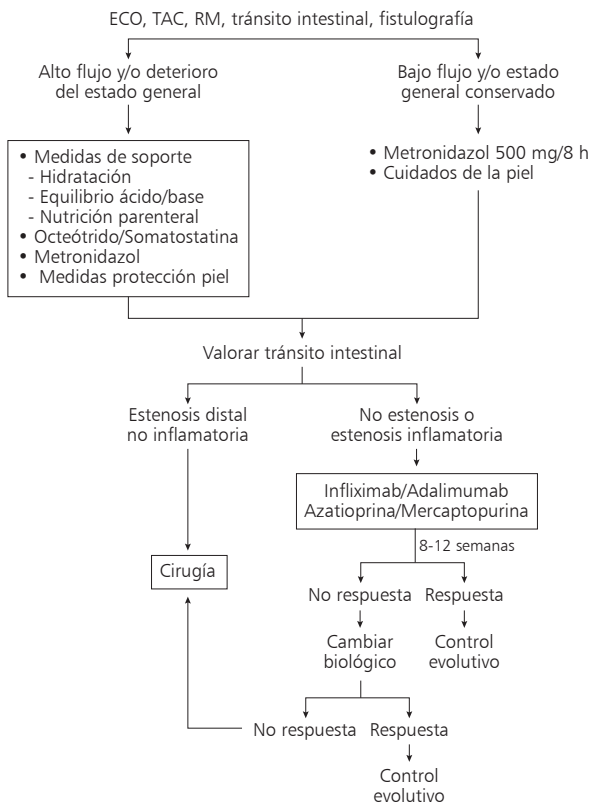
- Concepto: se originan generalmente en el íleon y se abren a la piel en la pared abdominal. Son excepcionales (0,3%).
- Diagnóstico:
 - Síntomas: cursan con un alto débito o drenaje, hipoalbuminemia y malnutrición. Se asocian frecuentemente con abscesos.
 - Técnicas diagnósticas: exploración física, fistulografía con contraste radiológico, TAC o RM.
- Tratamiento: su manejo es complejo, requiere un equipo interdisciplinario, recomendando remitir a centros especializados para su tratamiento. Rara vez responden a tratamiento médico y finalmente requieren tratamiento quirúrgico (ver capítulo 9). La experiencia con biológicos (infliximab o adalimumab) en este tipo de fístulas es escasa pero razonable su uso, fundamentalmente en pacientes con actividad luminal moderada-grave.

Fístulas postquirúrgicas

- Concepto: son fístulas que aparecen en el postoperatorio de un paciente con cirugía abdominal, tienen su origen en el íleon o colon y drenan en piel a través de la cicatriz o en la zona de la ostomía. Generalmente no hay inflamación intestinal de base.
- Diagnóstico:
 - Técnicas diagnósticas: exploración física, fistulografía, TAC o RM.
- Tratamiento: la mayoría cierran de forma espontánea o con cuidados de la piel, antibióticos y fluidos.

Las medidas terapéuticas generales en ambos tipos de fístulas (espontáneas y quirúrgicas) son similares a las que se realiza en las fístulas gastro- y duodeno-cólicas (reposo intestinal, nutrición parenteral, antibióticos, somatostatina y/o octreótido).

Figura 4. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de las fistulas entero-cutáneas no perianales.



MASA ABDOMINAL/ABSCESO

Las masas abdominales en la EC están formadas por el proceso inflamatorio con afectación transmural de la pared intestinal junto al componente edematoso del mesenterio, pudiendo a su vez estar abscesificadas. La frecuencia de los abscesos en pacientes con EC oscila entre un 12% y un 24%.

Los abscesos pueden tener su origen en cualquier segmento intestinal enfermo, pero el íleon terminal es un punto de origen especialmente frecuente (hasta en un 83,5%). El 46% de los abscesos aparecen en un segmento intestinal cercano a una anastomosis quirúrgica. Las principales bacterias aisladas en los pacientes con abscesos, independientemente de la localización de la enfermedad, intestino delgado o colon, son *Escherichia coli*, *Bacteroides fragilis*, enterococos y *Streptococcus viridans*.

Diagnóstico

Síntomas

El diagnóstico de los pacientes con abscesos puede resultar complicado, porque en ocasiones los signos diagnósticos típicos de abscesos intraabdominales, como la fiebre, escalofríos, leucocitosis, y presencia de una masa abdominal, pueden no estar presentes o hacerlo de forma atípica. Además, en ocasiones, aun estando presentes, pueden atribuirse a una exacerbación de la enfermedad de base. Así, aproximadamente el 50% de los abscesos intraabdominales no se sospechan clínicamente, no se diagnostican radiológicamente, y no se descubren hasta el momento de la laparotomía.

El dolor abdominal, generalmente localizado en el cuadrante inferior derecho, es el síntoma más común, seguido de la diarrea, náuseas, vómitos y anorexia. El dolor en ocasiones puede irradiar por la extremidad inferior derecha, simulando una ciática, cuando se afecta el músculo psoas. El hallazgo físico más característico es la presencia de una masa abdominal, así como fiebre, moderada leucocitosis y pérdida de peso. Aproximadamente el 50% de los pacientes desarrollan fístulas. Hay que tener presente que la administración concomitante de corticoides y antibióticos puede enmascarar estos síntomas y signos.

Técnicas diagnósticas

La TAC y la RM son las técnicas de imagen con mayor sensibilidad y especificidad. La ECO abdominal, dado su bajo coste y ausencia de radiación ionizante, puede constituir una alternativa diagnóstica razonable. Su rentabilidad depende de la localización del absceso. Así, mientras es muy sensible para diagnosticar abscesos superficiales, esta sensibilidad es mucho menor que la TAC y RM para diagnosticar abscesos pélvicos profundos o retroperitoneales. Con todo, la TAC constituye en la práctica clínica la técnica de imagen más útil para el diagnóstico de los abscesos en la EC. Además de su papel diagnóstico, la TAC y la ECO pueden utilizarse para realizar maniobras intervencionistas (drenaje percutáneo).

Tratamiento

No hay ensayos controlados, randomizados y aleatorizados, que comparen el tratamiento percutáneo, quirúrgico y médico.

El tratamiento debe ser interdisciplinario y coordinado entre gastroenterólogos, cirujanos y radiólogos. Una vez diagnosticado el absceso, debe planificarse si es imprescindible el drenaje, cuál va a ser el mejor procedimiento (percutáneo o quirúrgico) y asociar tratamiento antimicrobiano inmediato con antibióticos. Los regímenes antibióticos propuestos incluyen ticarcilina-clavulánico, cefoxitina, ertapenem, moxifloxacino, o tigeciclina en monoterapia, o combinaciones de metronidazol con cefazolina, cefuroxima, ceftriaxona, cefotaxima, levofloxacino o ciprofloxacino.

Drenaje percutáneo

El drenaje percutáneo se ha convertido en el tratamiento de elección para la mayoría de los abscesos abdominales. La tasa de éxito de esta técnica, evitando la intervención quirúrgica, alcanza el 80-94% (con una efectividad media del 50%), consiguiéndose los mejores resultados en los abscesos bien definidos o abscesos simples sin evidencia de comunicación enteral. Los abscesos múltiples y/o multiloculados, los que forman fistulas con los órganos o asas intestinales de alrededor, y aquellos que contienen restos o material necrótico son definidos como abscesos complejos, siendo en estos la tasa de fallos mayor.

Se ha sugerido que aquellos abscesos ≤ 3 cm de diámetro pueden responder a tratamiento antibiótico aislado o en combinación con drenaje percutáneo, mientras que abscesos $>$ de 3 cm no se resolverán sin drenaje.

El éxito del drenaje percutáneo en presencia de fístulas depende del débito o producción de estas. En aquellas con bajo flujo, definido por un drenaje menor de 50 ml/día, la tasa de éxitos del drenaje percutáneo puede alcanzar el 84%, mientras que los abscesos con un flujo superior a 200 ml/día requieren frecuentemente cirugía.

El drenaje percutáneo preoperatorio es beneficioso, puesto que el paciente puede quedar aséptico, mejorar su estado nutricional y el campo quirúrgico puede transformarse en un área no infectada. Además, en estos casos el cirujano podrá realizar una anastomosis primaria, evitando la realización de un estoma de derivación.

El drenaje percutáneo es un procedimiento relativamente seguro. Se ha comunicado la formación de fístulas enterocutáneas en el sitio de inserción del catéter. La punción directa del absceso guiada mediante ECO/TAC, evitando puncionar asas de intestino, puede reducir de forma considerable su incidencia.

La persistencia de fiebre o leucocitosis entre el 3º-5º día tras la realización del drenaje obliga a una reevaluación para descartar un absceso no drenado o una fístula oculta. Dicha evaluación debe comenzar con la realización de una ECO, TAC o RM. Un segundo drenaje percutáneo se recomienda para la mayoría de los abscesos descubiertos en esta segunda evaluación, siempre que se pueda establecer un acceso seguro. La aparición de un deterioro clínico en 48-73 horas durante este intervalo apoya la realización de una laparotomía exploradora. Una exploración diagnóstica y una intervención quirúrgica precoz antes de que aparezcan signos de fallo multisistémico, mejoran la supervivencia de aquellos pacientes que no presenten mejoría tras 3-5 días del drenaje percutáneo.

Una vez drenado el absceso y con la cobertura antibiótica adecuada, se debe acometer el tratamiento del proceso inflamatorio de la EC. No

existen estudios que hayan abordado de forma específica el manejo del tratamiento inmunosupresor en pacientes con EC que desarrollan abscesos. Los corticoides intravenosos, en conjunción con antibióticos de amplio espectro, son seguros y efectivos en pacientes con masa abdominal, con o sin absceso confirmado.

De los datos publicados parece seguro que los pacientes en tratamiento inmunosupresor y/o corticoides, previo al diagnóstico del absceso, continúen con dicho tratamiento con la cobertura antibiótica adecuada, o reiniciarla tan pronto se haya realizado el drenaje del absceso.

En el caso de los abscesos post-quirúrgicos, no se requiere una inmunosupresión tan precoz (el segmento intestinal afectado se ha resecado). Se recomienda posponer el tratamiento inmunosupresor hasta la curación del absceso.

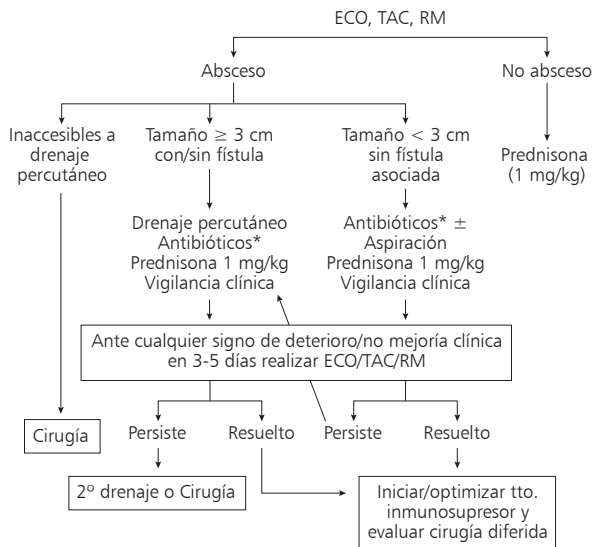
La aproximación al tratamiento quirúrgico de los abscesos/masa inflamatoria se refiere en el capítulo 9.

En la Figura 5 se indica la aproximación al tratamiento de la masa inflamatoria con o sin absceso.

ESTENOSIS EN ENFERMEDAD DE CROHN

Las estenosis intestinales son la complicación más frecuente en la enfermedad de Crohn y definen un patrón fenotípico específico. Aunque aproximadamente solo un 10% de pacientes presentan de inicio un patrón clínico estenosante, éste porcentaje aumenta hasta el 30% a los 10 años del diagnóstico y constituye una de las causas más frecuentes de indicación quirúrgica (hasta el 70% de los pacientes con afectación ileal). La actitud terapéutica y el pronóstico de los pacientes con EC estenosante va a depender, además de la repercusión clínica (síntomas oclusivos), de las características de las estenosis, es decir, de la localización (cualquier tramo desde el esófago hasta el ano), la etiología (primaria, secundaria a cirugía), el número (única o múltiples), la longitud, patrón histológico (inflamatoria, fibrosa, maligna) y patología asociada (úlceras, fistulas con o sin abscesos, dilatación preestenótica).

Figura 5. Aproximación al tratamiento de la masa inflamatoria con o sin absceso.



*Antibióticos:

Monoterapia con: ticarcilina-clavulánico, cefoxitina, ertapenem, moxifloxacino o tigeciclina.

Combinaciones de metronidazol con cefazolina, cefuroxima, ceftriaxona, cefotaxima, levofloxacino o ciprofloxacino

Diagnóstico

Síntomas de sospecha

Dolor abdominal de características cólicas, distensión abdominal objetiva, náuseas, vómitos y disminución o ausencia de expulsión de heces o de aires por ano. Todo ello, generalmente empeora con la ingesta y se asocia a borborigmos.

Exploración física

En las fases oclusivas agudas la exploración presenta signos típicos obstructivos con distensión abdominal, incremento de ruidos intestinales en el inicio del cuadro seguido de silencio abdominal y timpanismo a la percusión. En pacientes con crisis pseudo-oclusivas intermitentes, podemos apreciar a la inspección asimetría del abdomen variable en pocos segundos, asociada a borborigmos. Cuando el cuadro estenosante tiene predominio inflamatorio se asocia sensibilidad abdominal y empastamiento.

Técnicas diagnósticas

Ante cualquier paciente con síntomas y/o exploración física sugestiva de proceso obstructivo intestinal deberemos realizar las técnicas que nos permitan diagnosticar la presencia de estenosis intestinal y sus características (calibre, número, longitud, componente inflamatorio/fibrótico, complicaciones asociadas, etc.).

Para el estudio del intestino delgado, tanto la ecografía abdominal como la tomografía computarizada, la resonancia magnética y el tránsito baritado han demostrado tener una alta sensibilidad y especificidad para diagnosticar estenosis, utilizando como patrón comparativo los hallazgos endoscópicos o de piezas quirúrgicas. La ecografía abdominal, en manos expertas, es una técnica con una elevada precisión diagnóstica (sensibilidad 79%, especificidad 92%) que aporta, utilizando contrastes ecográficos, signos sugestivos de componente inflamatorio además de evaluar la presencia o no de complicaciones (abscesos). La TC y la RM, fundamentalmente si utilizamos medios de contraste intraluminal, son los estudios que mayor sensibilidad y especificidad poseen para el diagnóstico de estenosis (92% sensibilidad, 100% especificidad para TC, 89% y 95% para RM). Además, ambas técnicas, permiten evaluar con gran precisión la presencia de complicaciones y objetivar signos que ayudan a diferenciar el grado de componente inflamatorio/fibrótico de las estenosis. La RM, a diferencia de la TC, está menos disponible pero posee la ventaja de no irradiar al paciente.

Para el estudio del colon, se utilizan las mismas técnicas que en el intestino delgado (con una sensibilidad y especificidad diagnóstica similares) y puede ser en ocasiones especialmente útil el enema opaco.

La utilización de la endoscopia, siempre que sea accesible a la zona estenosada, va a ser muy útil no solo para evaluar el componente inflamatorio del intestino no estenosado, sino además para biopsiar el área estenosada y en los casos en que sea posible proceder a la dilatación de la misma. La cápsula endoscópica está contraindicada por el riesgo de impactación.

Tratamiento (Fig. 6)

El tratamiento de las estenosis en la EC debe planificarse por un equipo interdisciplinar que valore en todo momento las medidas conservadoras médico-farmacológicas, el tratamiento endoscópico y/o el quirúrgico. El tratamiento médico farmacológico va dirigido al componente inflamatorio y debe evaluarse con criterios de gravedad clínica, endoscópica y biológica individualizando la situación de cada paciente (ver capítulo 6). En pacientes con criterios quirúrgicos (obstrucción completa, estenosis largas, múltiples, complicadas, ausencia o pérdida de respuesta a tratamiento endoscópico), la cirugía (resección y/o estricturoplastia) se individualiza según localización y extensión (ver capítulo 9).

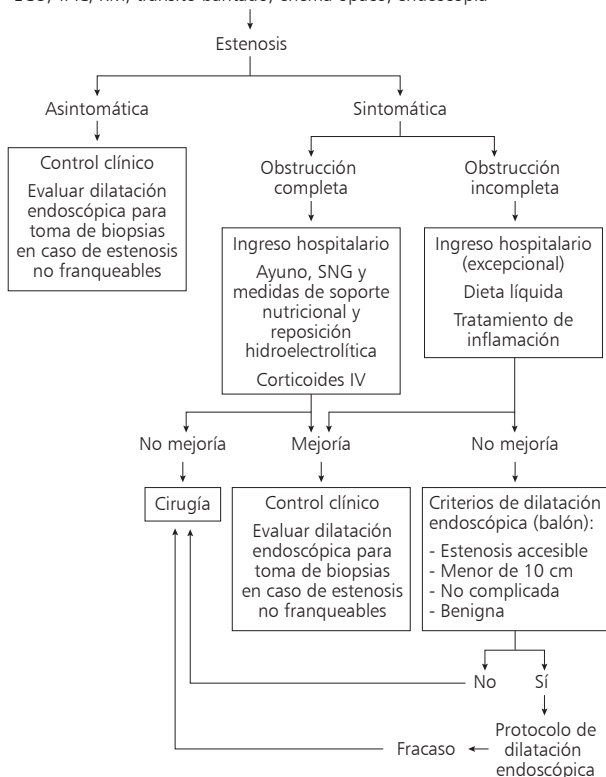
Medidas generales

En función de la clínica del paciente, se actuará como una oclusión intestinal completa, o como crisis pseudo-oclusivas leves. Los pacientes con oclusión completa precisan ingreso hospitalario y medidas de soporte específicas con dieta absoluta, sonda nasogástrica de descompresión, fluidos, nutrición parenteral y evaluación de riesgo quirúrgico urgente. Desde el punto de vista farmacológico, dado que puede haber un componente inflamatorio asociado al fibrótico que condicione la oclusión, deberemos actuar con fármacos de acción rápida (corticoides) vía intravenosa. La mayoría de pacientes van a responder al tratamiento y de forma progresiva podremos instaurar nutrición enteral y medidas de soporte que, junto con las técnicas diagnósticas complementarias, nos ayuden a planificar una intervención (endoscópica o quirúrgica) diferida.

En los pacientes con clínica pseudo-oclusiva leve (no obstrucción completa) en los que los síntomas son de corta duración y baja intensidad (sin repercusión del estado general), es posible que no requieran hospitalización dado que hay una respuesta muy eficaz a dieta líquida. En éstos

Figura 6. Aproximación al tratamiento de la estenosis en la enfermedad de Crohn.

ECO, TAC, RM, tránsito baritado, enema opaco, endoscopia



pacientes las medidas generales son muy importantes, fundamentalmente las recomendaciones dietéticas (evitar alimentos que puedan favorecer la obstrucción) y el tratamiento farmacológico para tratar la actividad inflamatoria concomitante. En general, en estos pacientes, en caso de seguir con clínica durante el tratamiento farmacológico o presenten recidiva sintomática frecuente, la planificación de las medidas intervencionistas se realiza con tiempo suficiente para que el paciente esté en situación nutricional e inmunológica óptima para evitar complicaciones (fundamentalmente si precisa cirugía).

Tratamiento endoscópico

El tratamiento endoscópico mediante dilatación con balón debe reservarse para estenosis sintomáticas a pesar de tratamiento médico, accesibles endoscópicamente (las más frecuentes se localizan en la anastomosis quirúrgica, íleon terminal, válvula ileocecal y recto-sigma), de una longitud inferior a 10 cm y no asociadas a fístulas ni abscesos ni malignidad. No hay consenso sobre la metodología de la técnica en cuanto a longitud del balón, diámetro de dilatación, duración de la insuflación del balón, asociación de inyección de corticoides o anti TNF en la zona lesionada o uso de fluoroscopia con o sin guía. Existen series importantes (revisiones y metaanálisis) que demuestran que la mejoría sintomática a corto plazo se obtiene en el 71-100% de pacientes con un seguimiento a largo plazo libre de cirugía de entre el 50 y el 100%. El número de dilataciones no está establecido pero se considera que debe dilatarse siempre que exista recurrencia sintomática. No se ha establecido cuándo un paciente que responde a dilatación endoscópica, aunque requiera dilataciones múltiples, debe ser subsidiario de cirugía. Los estudios que han inyectado corticoides intralesionales durante la dilatación con el fin de prolongar los tiempos de redilatación o la necesidad de cirugía no han demostrado beneficios significativos.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.

2. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. J Crohns Colitis. 2013; 7: 556-85.
3. Feagins LA, Holubar SD, Kane SV, Specheler SJ. Current strategies in the management of intra-abdominal abscesses in Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2011; 9: 842-50
4. Sands BE, Blank MA, Patel K, van Deventer SJ. Long-term treatment of rectovaginal fistulas in Crohn's disease: response to infliximab in the ACCENT II Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2004; 2: 912-20.
5. Paine E, Shen B. Endoscopic therapy in unflammatory bowel diseases. Gastrointest Endosc. 2013; 78: 819-35.

Notas

* GR: Grado de recomendación

A: Basada en estudios múltiples, bien diseñados, randomizados (tratamiento) o ensayos controlados de cohortes (descriptivos) con un número de pacientes suficiente para alcanzar poder estadístico.

B: Ensayos clínicos con o sin randomización con un seguimiento clínico como mínimo de un año, estudios de cohortes o caso-control o metaanálisis bien diseñados.

C: Evidencia basada en experiencia clínica, estudios descriptivos o consensos de comités de expertos.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN Y DE LA COLITIS ULCEROSA

F. Navarro Vicente, S. Carceller Navarro, A. Solana Bueno

ENFERMEDAD DE CROHN (EC)

Introducción

El manejo quirúrgico de la EC ha cambiado considerablemente durante la última década gracias al desarrollo del tratamiento médico. Se tiende a mayores porcentajes de cirugía programada y reducción en las tasas de resección. Las indicaciones quirúrgicas se describen en la tabla I.

A pesar de esa variabilidad clínica, existen unos principios quirúrgicos básicos que se deben respetar en la medida de lo posible, tanto si la cirugía es abierta como laparoscópica (Tabla II).

Tabla I. Indicaciones quirúrgicas generales en la EC.

- Fracaso del tratamiento médico o intratabilidad:
 - Respuesta
 - Complicaciones farmacológicas
 - Corticodependencia
 - Corticorresistencia
- Complicaciones específicas:
 - Obstrucción
 - Sepsis (absceso)
 - Fístula (interna o externa)
 - Hemorragia masiva
 - Perforación
 - Uropatía obstructiva
- Prevención o tratamiento del cáncer
- Retraso de crecimiento en niños

Tabla II. Principios básicos en el tratamiento quirúrgico de la EC.

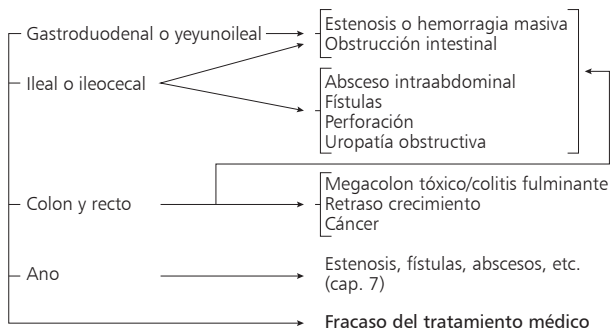
- Evitar retraso de la cirugía si hay indicación
- Preparación preoperatoria
 - Corregir déficits
 - Antibioterapia
 - Profilaxis tromboembólica
- Laparotomía media → No interfiere con estomas
 o cirugía laparoscópica → No en flemones, "masas fijas", fístulas complejas o urgencia vital
- Cuidados intraoperatorios:
 - Hemostasia meticulosa
 - Prevenir adherencias (¿uso productos biológicos?)
 - No lesionar asas sanas
- ¿Apendicectomía en 1ª operación? → Evita diagnóstico diferencial en el futuro
- Resecciones limitadas (no más de 1-2 cm de margen macroscópico sano)
- Evitar anastomosis en:
 - Sepsis local o generalizada
 - Situación hemodinámica inestable
- Evitar *by-pass* intestinal:
 - Persiste EC
 - Sobrecrecimiento bacteriano
 - Más posibilidad de cáncer

La probabilidad de precisar un tratamiento quirúrgico en la EC sigue siendo alta. Un 74% de pacientes con EC de cualquier localización necesitarán cirugía dentro de los primeros 13 años de su enfermedad y casi la mitad de estos acabarán reinterviniéndose por recurrencia.

La localización del tubo digestivo con mayor probabilidad de afectación por la EC es la ileocólica en el 45% de los casos, frente a un 30% cólica y perianal y 25% con aparición exclusiva en intestino delgado.

Indicaciones

Existe una amplia variedad de indicaciones quirúrgicas que rara vez constituyen una urgencia inmediata. A continuación se resumen las indicaciones según la localización de la EC (Fig. 1).

Figura 1. Indicaciones quirúrgicas según la localización de la EC.

Gastroduodenal

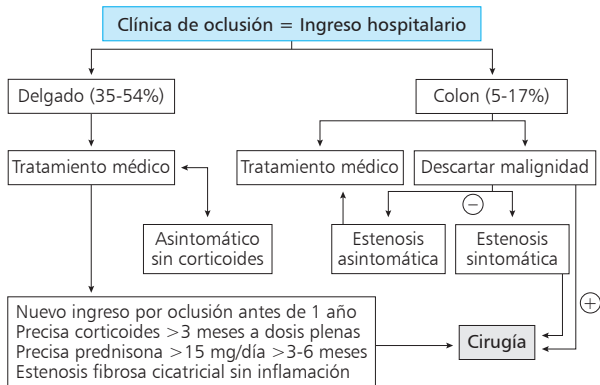
En esta localización la EC es muy poco expresiva, puesto que solo entre el 1-7% producirá sintomatología. Normalmente la indicación quirúrgica, cuando la EC asienta en esta zona, suele ser la estenosis, no resuelta con dilatación, o hemorragia masiva no controlable.

Yeyunoileal

Si la enfermedad se localiza aisladamente en este tramo intestinal, la indicación quirúrgica suele deberse a estenosis múltiples que producen episodios reiterados de suboclusión intestinal y, con menor frecuencia, a una estenosis única. Habrá que tratar aquellas estenosis menores de 2,5 cm de diámetro en la porción yeyunoileal que se descubran durante una intervención por EC de otra localización a pesar de que no produzcan clínica.

Ileal o ileocecal

La EC en estas localizaciones es la más frecuente y la que origina mayor número de intervenciones.

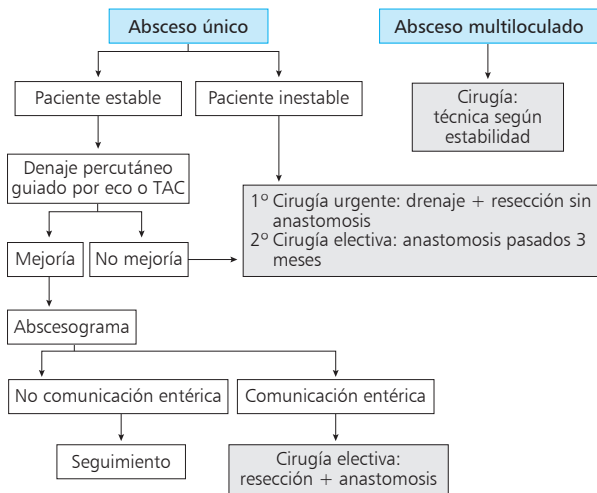
Figura 2. Algoritmo de actuación ante una oclusión intestinal por EC.

Obstrucción intestinal

Es la indicación más frecuente de cirugía en esta localización y lo habitual es que los pacientes hayan sufrido previamente varios brotes de suboclusión. Normalmente la obstrucción no es completa y suele resolverse con tratamiento conservador, por lo que la intervención debería ser siempre programada. Cuando se establece una estenosis orgánica por fibrosis sin fenómenos inflamatorios asociados, la cirugía debe ser la norma. Aunque no existe ninguna regla fija, en la figura 2 se sugiere el algoritmo para esta situación.

Absceso, flemón o “masa” intraabdominal

Más de un 25% de pacientes con EC se intervendrán por este motivo. De estos abscesos o flemones, el 40% se asocia a fístulas y se originan en microperforaciones de la pared intestinal. Normalmente se trata de un paciente séptico cuyo tratamiento inicial se ha comentado en el ca-

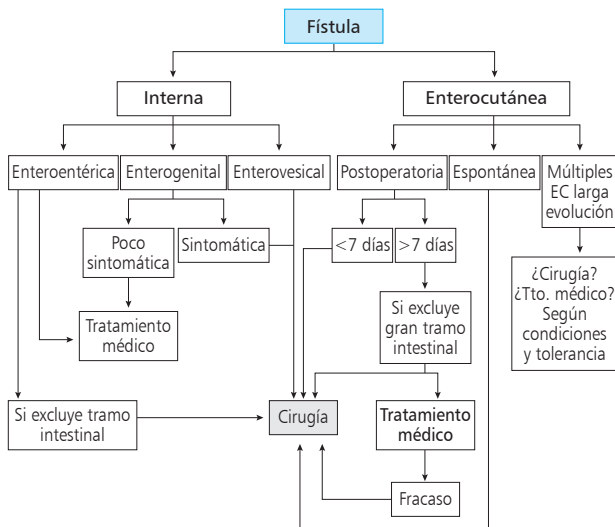
Figura 3. Algoritmo de actuación ante un absceso por EC.

pítulo 8 y cuyo algoritmo de actuación se expone en la figura 3. En otras ocasiones el efecto “masa” ocurre sin existir proceso séptico y obedece a una gran dilatación de un asa intestinal preestenótica.

Fístulas

Se dividen en internas y externas. Las primeras comunican órganos vecinos y son las más frecuentes; las externas surgen del tubo digestivo y desembocan en la piel y, en general, aparecen en el postoperatorio.

Si se trata de una fístula espontánea enterocutánea con un paciente bien nutrido se debe indicar cirugía, ya que no se suelen resolver espontáneamente.

Figura 4. Algoritmo de actuación ante una fístula por EC.

Una situación especial incluye a los pacientes con EC de larga evolución y fístulas enterocutáneas múltiples, cuyo estado nutricional, complejidad de las fístulas, grado de sepsis y tolerancia a la alimentación son variables. En estos casos, la decisión de abstencionismo o tratamiento quirúrgico debe ser valorado individualmente en función de los factores antes citados.

Las fístulas internas enteroentéricas por sí solas no constituyen indicación de cirugía, excepto si excluyen gran tramo de intestino y son sintomáticas (p. ej., ileosigmoideas). En el capítulo 8 y en la figura 4 se sugiere la actitud en este tipo de fístulas.

Otras indicaciones menos frecuentes

Perforación libre a cavidad abdominal, hemorragia masiva y carcinoma ileal.

Caso especial

Laparotomía por “apendicitis”: en ocasiones, la EC ileocecal se descubre durante la laparotomía por apendicitis aguda. En este caso, si el polo cecal está sano, la actitud convencional consiste en efectuar apendicectomía, no actuar sobre el íleon e iniciar los estudios diagnósticos y el tratamiento médico. Sin embargo, muchos de estos pacientes terminarán en resección ileocólica temprana por fracaso del tratamiento médico.

Colon y recto

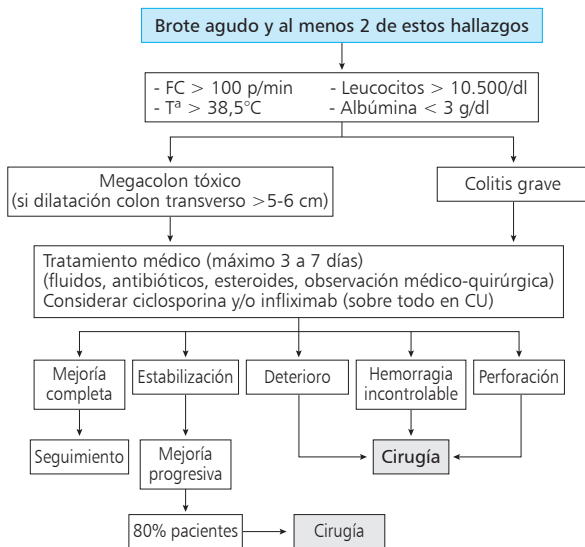
Cuando se trata de una pancolitis, el 70% de estos pacientes precisarán cirugía, mientras que si se trata de una afectación segmentaria, alrededor del 29% requerirán tratamiento quirúrgico. La mayoría de intervenciones por EC colorrectal son electivas como consecuencia de la falta de respuesta al tratamiento médico, por estenosis sintomáticas, por la presencia de un carcinoma o fístulas (sigmoidovesicales o recto-vaginales), o bien una enfermedad anorrectal grave no controlable de ningún otro modo (Fig. 1).

La cirugía urgente en el brote agudo grave de colitis y en el megacolon tóxico se plantea si no hay respuesta al tratamiento médico intensivo durante 3-5 días (Fig. 5). El megacolon tóxico solo representa un 4-6% de todos los enfermos con EC de colon y, aunque puede responder al tratamiento médico, exige una monitorización cada 12-24 horas, debiendo ser intervenido ante empeoramiento o no mejoría de inmediato. Otras causas muchísimo menos frecuentes de cirugía urgente son la hemorragia masiva y la perforación libre, que en conjunto no alcanzan el 2% de las urgencias quirúrgicas de la EC.

Resumen de técnicas quirúrgicas (Figs. 6, 7, 8 y 9)

La cirugía en la EC puede ser por vía laparoscópica o abierta. En función de la indicación y localización de la EC serán más adecuadas unas técnicas quirúrgicas u otras:

Figura 5. Algoritmo de actuación ante situaciones urgentes en EC de colon y en la CU.



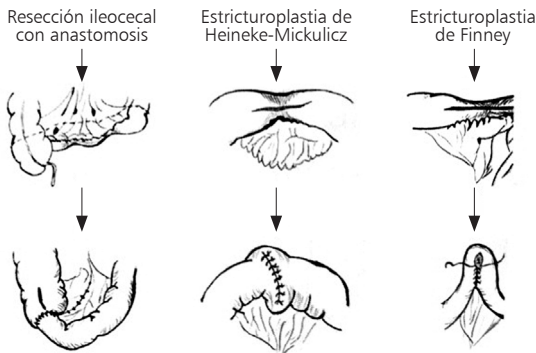
Gastroduodenal

En caso de hemorragia exanguinante se procederá a sutura hemostática. Si se trata de una estenosis duodenal se realizará gastroeyunostomía o duodenoplastia.

Estenosis yeyunoileales

Si es única y <10 cm de longitud, se puede realizar una estricturoplastia tipo Heineke-Mickulicz y, si es de mayor longitud, se efectuará

Figura 6. Técnicas quirúrgicas disponibles para la EC de intestino delgado o ileocólica.



una plastia de Finney o una resección intestinal. Lo habitual son las estenosis múltiples, en cuyo caso se practicarían las correspondientes estenosisplastias o resecciones siguiendo los mismos criterios que para la estenosis única. En caso de riesgo de síndrome de intestino corto se han descrito estricturoplastias más complejas con el fin de no resear más tubo digestivo.

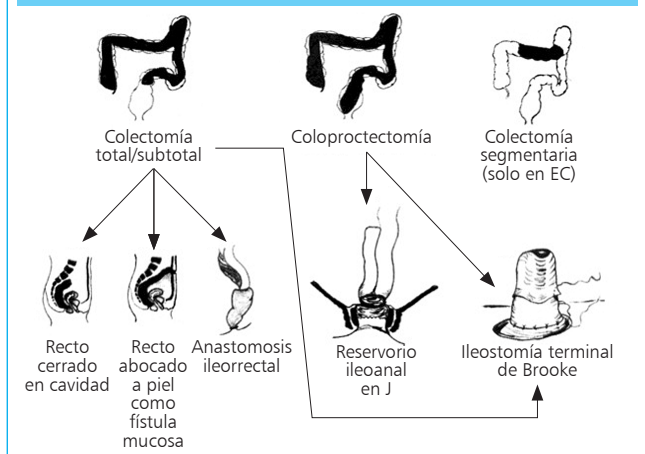
Ileal o ileocecal

Según el motivo de la intervención, la actitud quirúrgica será distinta.

Obstrucción intestinal

Si la afectación es exclusivamente ileal respetando los últimos centímetros de íleon, se realizará estenosisplastia o resección. Lo más frecuente es una afectación de todo el íleon terminal o de íleon y ciego, en cuyo caso la operación de elección es la resección ileocecal. La recurrencia de la EC tras la resección no se ha demostrado que dependa del tipo de anastomosis, ni de la longitud del margen sano resecado, es suficiente con 2 cm.

Figura 7. Diferentes técnicas para la EC de colon-recto y la CU.



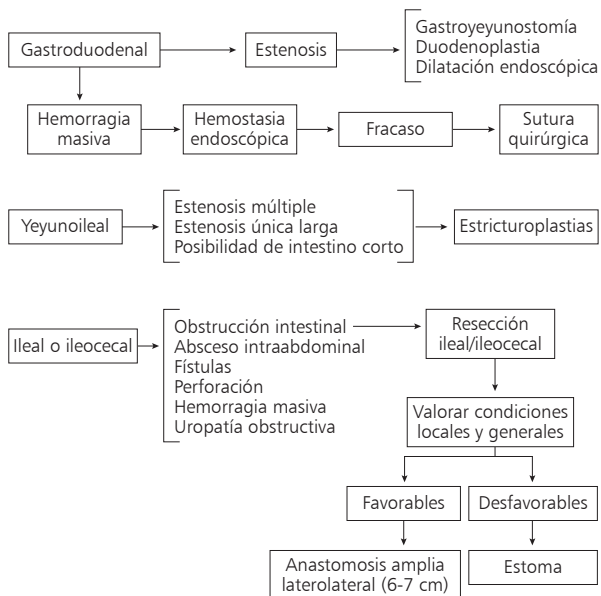
Absceso abdominal

La técnica de elección es la resección ileal o ileocecal, siendo aconsejable la anastomosis primaria si las condiciones locales y generales del enfermo no la contraindican, como pudiera suceder en caso de desnutrición, tratamiento con corticoides a dosis elevadas y mantenidas en el tiempo, sepsis grave o gran contaminación abdominal.

Fístulas internas

Se efectuará una resección en bloque del segmento enfermo junto con el trayecto fistuloso y se cerrará de modo simple el defecto secundario, aunque si este asienta en vagina o útero no es estrictamente necesario su cierre.

Si el defecto secundario se sitúa en el colon y presentara importantes signos inflamatorios puede asociarse un estoma de protección, bien sobre el mismo defecto o proximal al mismo.

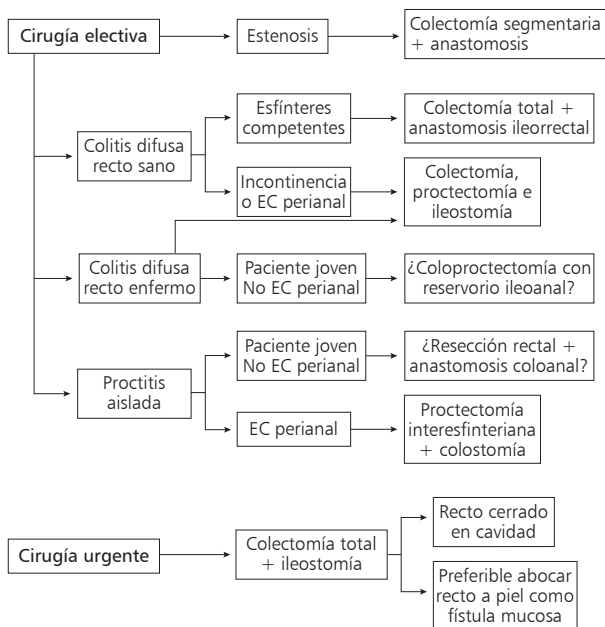
Figura 8. Indicación de la técnica quirúrgica en EC gastroduodenal e intestino delgado.

Fístulas externas

Antes de la cirugía es preciso controlar la sepsis y optimizar el estado nutricional. Se realizará resección intestinal incluyendo la zona fistulosa y anastomosis primaria, excepto si existe malnutrición.

Perforación libre

Constituye una indicación urgente de cirugía. Lo habitual es resecar el segmento afecto con o sin anastomosis primaria en función del grado

Figura 9. Indicación de la técnica quirúrgica en EC de colon y recto.


de contaminación peritoneal y de la inestabilidad hemodinámica del enfermo.

Hemorragia masiva

Se reseca solo la zona problemática. Si la EC es extensa, puede ser difícil localizar el punto sangrante. En estos casos puede ser útil la angiografía o angioTC para localizar el origen exacto de la hemorragia.

Carcinoma ileal

Se procederá a resección oncológica.

Colon y recto

En urgencias la técnica empleada es la colectomía total con ileostomía dejando el recto cerrado o exteriorizado como fístula mucosa.

Cuando se realice cirugía electiva la técnica dependerá de si la afectación es segmentaria o se trata de una pancolitis. En el caso de afectación de un solo segmento cólico con estenosis sintomática está indicada la colectomía segmentaria. Si encontramos afectación macroscópica de los extremos del colon, podría considerarse una doble resección segmentaria. Y si la afectación es difusa pero con recto sano y distensible, buen funcionamiento esfinteriano y ausencia de enfermedad perianal activa, se puede realizar una colectomía total con anastomosis ileorrectal. Por último, en colitis extensa con afectación rectal o sin ella, pero con mala función esfinteriana, la colectomía total, proctectomía por vía interesfinteriana e ileostomía, es la operación de elección, que se realizará en uno o dos tiempos. Se realizará de este último modo cuando el paciente presente mal estado general o cuando haya una afectación perianal grave (capítulo 7), por el riesgo de aparición del *sinus* persistente de muy difícil resolución (10%). En el primer tiempo efectuaremos la colectomía y resección de los dos tercios superiores del recto, para en una segunda intervención acabar de amputar el recto por vía perineal. En casos de neoplasia está indicada la proctocolectomía total debido a la alta incidencia de cáncer colorrectal metacrónico.

Algunos autores han propuesto recientemente la posibilidad de realizar coloproctectomía restauradora con reservorio en J en pacientes jóvenes con pancolitis, sin enfermedad perianal y buena función esfinteriana.

Existe evidencia de que los fármacos anti-TNF α parecen aumentar el riesgo de complicaciones postoperatorias, especialmente infecciosas en la EC. Aunque el riesgo no es elevado, deberán tomarse precauciones en aquellos pacientes con tratamientos biológicos en el periodo preoperatorio.

COLITIS ULCEROSA (CU)

Introducción

Aproximadamente un 25% de pacientes con CU precisarán cirugía en algún momento de su vida, y de estos el 50% se operarán dentro de los primeros 10 años desde el comienzo de su enfermedad. Gracias al mejor manejo médico y tratamiento farmacológico de estos pacientes, una gran mayoría (>90%) se intervendrán de modo electivo. Antes de la aparición de técnicas restauradoras del tránsito intestinal (reservorio ileoanal), la proporción de pacientes que se intervenía era mucho menor. Sin embargo, estas técnicas no representan la panacea de las intervenciones para la CU, ya que tienen una morbilidad no desdeñable. La alternativa al reservorio ileoanal es la coloproctectomía total con ileostomía definitiva, que representa menos de un 5% de las intervenciones por CU. La anastomosis ileorrectal en los casos en los que el recto esté lo suficientemente conservado es una opción que, individualizadamente, puede contemplarse.

Los estudios de calidad de vida que comparan los pacientes con reservorio frente a los portadores de ileostomía muestran una calidad de vida similar, pero con menos complicaciones en el caso de la ileostomía.

A pesar de que la proporción de pacientes subsidiarios de tratamiento quirúrgico es mucho menor que en el caso de la EC, también plantean cuestiones, a veces difíciles de resolver, como son: identificar correctamente a estos pacientes, establecer el momento óptimo de la cirugía y determinar cuál es la mejor técnica quirúrgica.

Indicaciones quirúrgicas

Se pueden agrupar en cinco grandes apartados (Tabla III):

1. Fracaso del tratamiento médico: cuando existe grave y persistente afectación de la calidad de vida por una enfermedad crónica intratable o secundaria a los tratamientos farmacológicos. El 80% de las intervenciones quirúrgicas se realizan por este motivo y, al ser complejo determinar cuándo ha fracasado el tratamiento médico, se requiere un consenso tras valorar pros y contras entre el gastroenterólogo, el cirujano y el paciente

Tabla III. Principios básicos en el tratamiento quirúrgico de la EC.

Cirugía electiva o semielectiva (>90%)	Fracaso tratamiento médico= "enfermedad intratable"
	Nunca remisión completa
	Efectos secundarios farmacológicos
	Corticodependencia-corticorresistencia
	Brotos agudos frecuentes
Cirugía urgente (<10%) (Urgencia vital)	Displasia, cáncer o cancerofobia
	Manifestaciones extraintestinales (excepcional)
	Retraso crecimiento en niños
	Brote grave de colitis sin respuesta médica
	Megacolon tóxico
	Hemorragia masiva
	Perforación
	Obstrucción (muy rara, excluir cáncer o EC)

2. Enfermedad aguda (Fig. 5). En este apartado las indicaciones están mejor definidas:

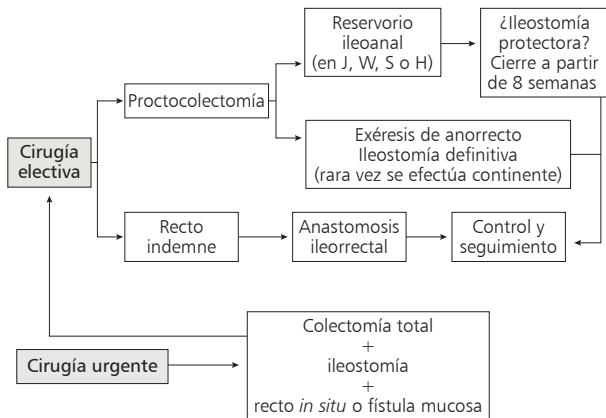
- **Brote grave de colitis que no responde a tratamiento médico intensivo.** Representan el 25-30% de los brotes graves y supone casi el 70% de todas las intervenciones quirúrgicas urgentes. El gastroenterólogo y cirujano deben valorar diariamente al paciente y decidir si ha habido mejoría, estabilización o deterioro clínico. Si en el transcurso de 3-5 días el paciente no responde, o incluso empeora, debe practicarse una intervención urgente. Si se estabiliza durante varios días (hasta 7) sin mejoría evidente, también convendrá indicar cirugía preferente, puesto que en un futuro la probabilidad de tratamiento quirúrgico en este reducido grupo de enfermos (10-20% de brotes graves) es del 83%.
- **Hemorragia masiva incontrolable.** Es muy poco frecuente (<1% de pacientes con CU), representa el 10% de las intervenciones urgentes por CU. Se realizará una colectomía total, dejando un muñón rectal intraperitoneal para disminuir el riesgo de resangrado.

- **Megacolon tóxico.** Sucede en el 6-13% de los pacientes con CU. Si se presenta en el seno de un brote grave de CU, las posibilidades de perforación son muy elevadas y el paciente debe ser intervenido. Si el megacolon es la forma de debut puede tratarse durante 48-72 horas de modo intensivo, y si el paciente empeora o surge alguna complicación como perforación o hemorragia, debe ser intervenido. Se trata de una complicación grave con una morbilidad postoperatoria de hasta el 50% y una mortalidad de entre el 11-16%, la cual puede reducirse a un 2-8% si se efectúa cirugía precoz.
- **Perforación.** Está relacionada con la gravedad del brote y la extensión de la enfermedad. De este modo, es más frecuente en la pancolitis y en los brotes graves, llegando hasta un 20% cuando concurren estas dos circunstancias, siendo en el megacolon tóxico donde la incidencia es mucho mayor. La perforación es la complicación más letal en el brote agudo de colitis, con una mortalidad que llega al 40-50% si se demora la cirugía.

3. Profilaxis o tratamiento de cáncer (capítulo 10). Los enfermos con CU extensa de más de 10 años de evolución y con pancolitis presentan un riesgo significativo de padecer cáncer colorrectal que es mayor al resto de la población. La indicación quirúrgica de modo preventivo está aceptada por la mayoría de autores cuando existe displasia de alto grado sin inflamación aguda o displasia de bajo grado multifocal. La cirugía es la norma cuando se diagnostique un carcinoma.

4. Manifestaciones extraintestinales (capítulo 14). Rara vez constituyen un factor independiente para indicación de cirugía. El pioderma gangrenoso altamente destructivo refractario podría ser la única manifestación con indicación directa de colectomía por sí sola.

5. Retraso del crecimiento en niños. Es una indicación absoluta de cirugía si fracasa el tratamiento médico. Si la colitis es extensa tendrá un efecto inhibitor en el crecimiento y en el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. La medicación con esteroides puede dar lugar a una temprana fusión de la epífisis con la consiguiente detención permanente del crecimiento.

Figura 10. Indicación de la técnica quirúrgica en EC gastroduodenal e intestino delgado.**Resumen de técnicas quirúrgicas** (Figs. 7 y 10, Tabla IV)

Se debe recordar que el reservorio ileoanal conlleva un mayor número de deposiciones, posibilidad de escapes fecales, urgencia evacuatoria, fístulas, reservoritis, etc. La proctocolectomía restauradora no se debe realizar en casos con función esfinteriana anal deficiente y respecto a la edad, en la serie de pacientes mayores de 70 años de la *Cleveland Clinic* (uno de los centros con más experiencia del mundo) a los que se hizo reservorio ileoanal no se encontraron diferencias funcionales con los pacientes más jóvenes. Por ese motivo, la edad no debe ser una contraindicación para el reservorio, pero el paciente mayor debe ser informado de los problemas potenciales.

Se han ideado diferentes tipos de reservorios (en J, S, W, H) con el fin de mejorar la función, pero ninguno de ellos ha demostrado ser superior

Tabla IV. Técnicas quirúrgicas disponibles para CU con ventajas e inconvenientes.

	ClpR	CAIR	PCR	PCI
Indicaciones y condicionantes	-Dudas EC vs CU -Decisión paciente no definida -Situación urgente (p. ej., megacolon) -Primer paso a cirugía definitiva	-Pocas indicaciones -Recto sano o poco afecto -Buen esfínter -Cirugía electiva -Seguimiento del recto	-Decisión del paciente -Operación mal realizada -Recto enfermo -Buen esfínter -Cirugía electiva -Contraindicada en discapacidad psicofísica importante o radioterapia previa	-Decisión del paciente -Pacientes ancianos u obesos -Mala función esfínter -Recto enfermo -Cirugía electiva
Estoma permanente	No, transitorio	No	No ¿Estoma protector? Temporal	Sí
Eradica enfermedad	No	No	Sí, pero a veces → "cufitis"	Sí
Continencia	—	Sí	Escapes frecuentes	—
Persistencia de síntomas	Sí, si no se reseca el recto	Posible en un futuro	No, si no queda manguito rectal	No
Posibilidad de cáncer	Sí, si no se reseca el recto	Sí	Rarísimo	No
Disfunción sexual	No	No	Posible	Posible
Posibilidad de reoperación	Debe researse el recto	Sí, por reaparición de CU	Sí, por problemas en reservorio	Rara vez (complicación estoma)
Morbilidad general	Importante	Escasa	Problemas funcionales, reservoritis, fistulas, etc.	Escasa

ClpR: colectomía con ileostomía y preservación rectal (muñón o fistula mucosa); CAIR: colectomía con anastomosis ileorrectal; PCR: proctocolectomía restauradora con reservorio ileoanal; PCI: proctocolectomía e ileostomía definitiva.

a otro. Actualmente el más empleado por su sencillez de confección es el reservorio en "J". Respecto al tipo de sutura (mecánica o manual) no se han observado diferencias significativas en el porcentaje de complicaciones postoperatorias pero el ensuciamiento nocturno y el uso de compresas son menores con la sutura mecánica. Con respecto al riesgo de malignidad, solo se han publicado 17 casos de cáncer en el reservorio o la anastomosis.

Otro tema objeto de debate es la ileostomía derivativa de rutina. Estudios comparativos han mostrado mayor íleo postoperatorio si la intervención es en un tiempo, pero sin diferencias en complicaciones sépticas, calidad de vida o resultado funcional. Otros autores opinan que la omisión de la ileostomía se asocia a un incremento del riesgo para la vida. Tan solo un grupo de pacientes muy seleccionados son candidatos a cirugía en un tiempo.

Otra técnica que se puede realizar en cirugía programada es la colectomía total con anastomosis ileorrectal. Se requiere un recto sano o mínimamente afecto, que distienda bien y vacíe de modo eficiente, así como una correcta función del complejo esfinteriano. El mayor riesgo de este procedimiento es que la mucosa rectal puede presentar enfermedad activa en el futuro. Su mayor ventaja es que se evitan los problemas de la proctectomía, como son la disfunción urinaria y sexual, que pueden llegar a afectar hasta a un 10% de pacientes, episodios de incontinencia, aumento del número de deposiciones, etc. Es obligatorio el seguimiento endoscópico a largo plazo por el riesgo de displasia y neoplasia a nivel rectal.

Todos los pacientes que se intervienen de forma programada deben ser informados de las diferentes técnicas quirúrgicas posibles en su caso, siendo la decisión final comprendida y consensuada.

En situaciones de urgencia está indicada la colectomía total, preservando el recto y no reconstruyendo la continuidad intestinal. El íleon se exteriorizará en forma de ileostomía y el recto en forma de fístula mucosa, o bien se abandonará cerrado dentro de la cavidad abdominal o subcutáneo. En estas situaciones urgentes no debe llevarse a cabo una

intervención quirúrgica definitiva puesto que supone gravar considerablemente la morbilidad de estos pacientes. Las técnicas urgentes también pueden realizarse en cirugía electiva, antes de proceder en un segundo tiempo a la operación definitiva, cuando se den las siguientes circunstancias: serias dudas de si se trata de una enfermedad de Crohn o CU, indecisión del paciente respecto a si prefiere o no el reservorio ileoanal, y casos tratados con altas dosis de corticoides que desaconsejen la anastomosis en un primer tiempo.

Cirugía laparoscópica en la EI

La cirugía laparoscópica se ha generalizado en el tratamiento de las enfermedades digestivas y coloproctológicas, mejorando de forma significativa la recuperación postoperatoria de los pacientes, sin alterar los resultados ni aumentar las complicaciones. Estas técnicas se han puesto en práctica también en el tratamiento de la EC y la CU. Sin embargo, la dificultad técnica de estas intervenciones (colectomías totales o proctocolectomías, resecciones de masas inflamatorias, etc.) ha determinado que el desarrollo de las mismas se haya limitado a centros con experiencia en cirugía laparoscópica avanzada.

Algunos estudios sugieren que la tasa global de complicaciones puede disminuirse mediante el abordaje laparoscópico en procedimientos de resecciones intestinales o colectomía total, pero no en proctocolectomías restauradoras, donde no se han encontrado diferencias en complicaciones mayores como dehiscencia de anastomosis, abscesos intraabdominales o reintervenciones. Los resultados funcionales (frecuencia defecatoria o incontinencia fecal postoperatoria) son similares. La mayoría de estudios coinciden en que los procedimientos laparoscópicos son significativamente más largos, y no modifican las tasas de recurrencia postoperatoria ni la calidad de vida. En cambio, sí parecen demostrar mejores resultados estéticos y de imagen corporal en pacientes intervenidos por laparoscopia. Esto puede ser una ventaja a tener en cuenta en estos pacientes jóvenes.

No se considera indicada la laparoscopia en pacientes con obesidad, abscesos, grandes zonas flemonizadas, perforación o en la urgencia vital (megacolon tóxico o hemorragia masiva).

BIBLIOGRAFÍA

1. Alós R, Hinojosa J. Timing of surgery in Crohn's disease: a key issue in the management. *World J Gastroenterol*. 2008; 14: 5532-9.
2. Billioud V1, Ford AC, Tedesco ED et al. Preoperative use of anti-TNF therapy and postoperative complications in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2013; 7: 853-67.
3. Bordeianou L, Maguire L. State-of-the-art surgical approaches to the treatment of medically refractory ulcerative colitis. *J Gastrointest Surg*. 2013; 17: 2013-9.
4. Costa J, Magro F, Caldeira D, et al. Infliximab reduces hospitalizations and surgery interventions in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: 2098-110.
5. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010; 4: 28-62.
6. Frolkis AD, Dykeman J, Negrón ME, et al. Risk of surgery for inflammatory bowel diseases has decreased over time: a systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Gastroenterology*. 2013; 145: 996-1006.
7. Gisbert JP, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: inflammatory bowel disease in the elderly. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 39: 459-77.
8. Kessler H, Mudter J, Hohenberger W. Recent results of laparoscopic surgery in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2011; 17: 1116-25.
9. Yamamoto T, Watanabe T. Surgery for luminal Crohn's disease. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 78-90.

MANEJO CLÍNICO DE LA DISPLASIA

J. Clofent Vilaplana, M. Pellisé Urquiza

Los pacientes con colitis ulcerosa (CU) y enfermedad de Crohn colónica (EC) presentan un riesgo de cáncer colorrectal (CCR) incrementado. Esto es atribuible al efecto carcinogénico de la inflamación mucosa crónica, junto a la susceptibilidad genética del individuo y factores de riesgo ambientales. En base a estudios poblacionales recientes de alta calidad, la estimación del riesgo de CCR asociado a la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es sustancialmente menor a lo estimado previamente. De hecho, se ha evidenciado una disminución en la incidencia de CCR asociado a EII en las últimas tres décadas en distintas áreas geográficas. Ello se atribuye fundamentalmente al uso generalizado de 5-ASA e inmunomoduladores así como al mejor control de la inflamación y monitorización más eficaz de los pacientes. Tanto es así que actualmente se considera que la prevención primaria del CCR asociado a EII se debe centrar en un control adecuado de la actividad inflamatoria.

JUSTIFICACIÓN DEL CRIBADO Y VIGILANCIA ENDOSCÓPICA

La displasia es la lesión precursora del cáncer en la EII. La prevención endoscópica del CCR en la EII se basa en reconocer las lesiones con displasia. La displasia no solo representa un paso intermedio entre inflamación y cáncer, sino también es un marcador identificable de riesgo, tanto de neoplasia invasiva oculta, como sincrónica o metacrónica.

La vigilancia endoscópica en la EII de larga duración se puede justificar en base a evidencia científica de estudios recientes que demuestran: 1) mortalidad por CCR en la EII mayor que la población general; 2) factores establecidos de riesgo individual; 3) mayor supervivencia y menor mortalidad por CCR en pacientes que siguen vigilancia endoscópica (VE) respecto a los que no la siguen; 4) mayor capacidad de detección de

displasia y una mejor coste-efectividad de la pancromoendoscopia (Pan CrE) realizada con endoscopios de alta definición sobre la endoscopia convencional tradicional y toma de biopsias múltiples; y 5) seguridad y baja progresión neoplásica asociada a la resección endoscópica de lesiones displásicas visibles.

Aunque no existe evidencia directa que la vigilancia reduzca la mortalidad por CCR en individuos con EII, las recientes guías de práctica clínica (GPC) concuerdan en justificar la vigilancia endoscópica (VE) organizada y optimizada, atendiendo a los factores de riesgo individual de CCR de cada paciente.

SELECCIÓN ESTRICTA DEL PACIENTE SEGÚN FACTORES DE RIESGO

La extensión anatómica de la EII y su duración en el tiempo condicionan el riesgo de CCR. Meta-análisis de estudios poblacionales indican un riesgo de CCR idéntico en la CU y colitis de Crohn, a semejante duración y extensión de la EII. Así, el riesgo actual de CCR en la EII puede considerarse moderado: 1,7 veces superior a la población general, que representa el 1%, 2% y 5% a los 10, 20 y más de 20 años de evolución de la EII, respectivamente. En la CU extensa (y EC con >50%) el riesgo es 6,4 veces superior a la población general. En la CU izquierda (EC<50% extensión) es bajo y en la proctitis nulo. El incremento del riesgo de CCR es lineal con el paso del tiempo, por lo que en la actualidad se considera que los intervalos en la VE deben ser constantes con independencia de la duración de la EII.

Desde el punto de vista poblacional, la probabilidad de desarrollo de displasia o CCR es muy baja antes de los 10 años del inicio de síntomas de EII; sin embargo, en pacientes incluidos en programas de VE un 15% de los diagnósticos ocurren antes de los 10 años de evolución, probablemente por cambio de extensión desde el diagnóstico o por subgrupos de mayor progresión neoplásica, como la colangitis esclerosante primaria (CEP) o la EII de debut tardío. Las diferentes GPC europeas no concuerdan en cuando hay que iniciar el cribado y VE, situándose entre 6 y 10 años desde el inicio de los síntomas.

El grado de actividad inflamatoria endoscópica o histológica (incluso en El quiescente) es un factor independiente de riesgo y de progresión neoplásica estimado en 3-4 veces superior respecto a los que no la presentan. Las GPC actuales incorporan la actividad inflamatoria en sus algoritmos de decisión, sin embargo no recomiendan un índice endoscópico o histológico de referencia, ni coinciden en una atribución concreta de riesgo para los diferentes grados de actividad. Además, existen evidentes dificultades para incorporar estos índices en la práctica diaria de forma sistematizada.

El *Histologic Activity Index* (HAI) es un índice simple, presenta un muy buen nivel de concordancia interobservador y está validado (Gupta y cols. *Gastroenterology*. 2007; 133: 1099-105) (Tabla I).

Los pseudopólipos inflamatorios son un marcador fenotípico indirecto de inflamación crónica y su presencia se ha asociado a un incremento de riesgo de CCR hasta 2,5 veces. La *pseudopoliposis extensa* puede limitar o impedir el adecuado seguimiento endoscópico elevando el riesgo.

Tabla I. Índice de actividad histológica (HAI).

Actividad inflamatoria	Score	Características histopatológicas
Inactiva/quiescente/normal	0	Sin infiltración epitelial por neutrófilos
Actividad leve	1	Infiltración por neutrófilos en < 50% de las criptas en la muestra o secciones transversales
Actividad moderada	2	Infiltración por neutrófilos en ≥ 50% de las criptas en la muestra o secciones transversales
Actividad grave	3	Erosiones o úlceras, con independencia de infiltración neutrofílica

Actividad global: media entre los segmentos biopsiados (si más de una biopsia por segmento contar el de mayor actividad).

Las estenosis inflamatorias en la CU presentan un factor multiplicador de riesgo de CCR de 6. Frecuentemente ocultan una neoplasia avanzada y el resultado en las biopsias endoscópicas puede ser falsamente negativo. Por ello, el manejo debe considerarse de forma individual por su asociación a CCR oculto mediante seguimiento endoscópico estricto anual al menos durante 5 años o con indicación de colectomía.

El antecedente de CCR en un familiar de primer grado en pacientes con EII se asocia a un incremento de riesgo de CCR respecto a los que no lo presentan de 2,5 veces, y de hasta 9 veces si el diagnóstico de cáncer sucede antes de los 50 años de edad. Representa un subgrupo especial de riesgo no relacionado directamente con la EII sino con la carga genética y ambiental del CCR familiar.

La colangitis esclerosante primaria se asocia a una probabilidad entre 4-10 veces mayor de desarrollar CCR respecto a aquellos sin CEP, y aún mayor tras un trasplante hepático, atribuido a la inmunosupresión.

CLASIFICACIÓN MICROSCÓPICA DE LA DISPLASIA

La displasia (sinónimo de neoplasia intraepitelial) se define como una proliferación inequívocamente neoplásica del epitelio confinado a la membrana basal, sin invasión de la lámina propia.

El patólogo debe restringir su clasificación en 4 grados

- Negativo para displasia.
- Positivo para displasia de bajo grado (DBG).
- Positivo para displasia de alto grado(DAG).
- Indefinido para displasia.

El término indefinido supone que no es posible categorizar “inequívocamente” positivo o negativo para displasia. Puede ocurrir porque las biopsias se han tomado de una mucosa con actividad inflamatoria y el patólogo no puede distinguir cambios reactivos de la verdadera displasia. Ello obliga repetir la endoscopia y nuevas biopsias.

El diagnóstico de displasia, en especial DBG, está sujeto a una importante variación inter-observador. Por ello, las GPC coinciden en acordar que su diagnóstico definitivo solo debe realizarse tras la confirmación por un segundo patólogo “experto”.

CLASIFICACIÓN MACROSCÓPICA DE LA DISPLASIA

Actualmente, el uso de Pan CrE y endoscopios de alta definición comporta que la práctica totalidad de los diagnósticos de displasia en la EII asientan sobre una lesión endoscópicamente reconocible. La reseabilidad endoscópica es el criterio que prevalece a la hora de definir una lesión. Esto se basa en la evidencia de que las lesiones asociadas a la EII reseables endoscópicamente tienen el mismo pronóstico que los pólipos esporádicos con independencia de su morfología y grado de displasia.

Cuando el resultado de una biopsia endoscópica haya sido tomado de una mucosa sin lesión aparentemente visible y sea positivo para displasia, unas GPC proponen el término “*Displasia en mucosa sin lesión visible*” en vez del tradicional “*Displasia plana*” para evitar la confusión con las lesiones visibles de morfología plana.

CROMOENDOSCOPIA Y NUEVAS TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS

La tinción de la totalidad de la superficie colónica –*pancromoendoscopia*– con azul de metileno (colorante de absorción) o con índigo carmín (colorante de contraste), y la posterior obtención selectiva de biopsias o resección de las áreas sospechosas incrementa al menos en 3-5 veces la probabilidad diagnóstica de displasia al ser comparada con la endoscopia convencional.

En consecuencia, la Pan CrE debe considerarse la técnica de elección para la detección de displasia, siendo la toma de biopsias dirigidas sobre lesiones sospechosas la estrategia más rentable con un nivel de evidencia 1 y grado de recomendación A. En la actualidad, las GPC europeas consideran que la técnica de elección para el cribado de los pacientes con EII cólica de larga evolución es la Pan CrE con biopsias dirigidas.

Técnica para la pancromoendoscopia

Para realizar una colonoscopia de cribado en buenas condiciones, es importante que el paciente se encuentre en remisión clínica, que la preparación sea óptima y que se disponga del tiempo adecuado.

En ciertos casos puede ser necesaria la aplicación previa a la tinción de un agente mucolítico para eliminar el exceso de moco (N-acetilcisteína al 10%, v.g. Fluimucil) que debe dejarse actuar durante unos dos minutos antes de aplicar el colorante. Cuando hay muchas burbujas en la superficie del colon es útil el empleo previo de un antiespumante (simeticona, v.g. Aero Red). Las bombas de agua de gran potencia son de especial utilidad ya que permiten eliminar la capa de moco o heces que recubren la mucosa e impiden una correcta tinción y evaluación del patrón mucoso.

Los agentes para tinción suelen ser fórmulas magistrales, en general baratas y fáciles de obtener. En el caso que nos ocupa, es aconsejable teñir todo el colon (Pan CrE) por lo que es aconsejable el uso de un catéter spray que nos permitirá aplicar de forma uniforme la tinción sobre grandes superficies. Los catéteres más habituales son de la casa Wilson-Cook (Glo-Tip), de un solo uso y de Olympus (PW-5V-1), reutilizable. Una estrategia mucho más eficiente es incluir el colorante en el agua de lavar y teñir directamente el colon a medida que se lava. En caso de identificar un área sospechosa, se puede realizar cromoendoscopia dirigida, instilando colorante a mayor concentración a través del canal operativo del endoscopio.

Tipos de colorante

- **Índigo-carmín** es el colorante más empleado en colon ya que aumenta la detección de lesiones neoplásicas, caracteriza su morfología y pone de manifiesto sus límites con vistas a una posible extirpación endoscópica. Para la tinción de grandes superficies utilizando catéter spray suelen emplearse diluciones del 0,1%. En el caso de usar el método de la bomba de agua, se suele utilizar una dilución menor (0,03%), reservando la dilución al 0,1% para la cromoendoscopia dirigida.
- **Azul de metileno:** tiñe la mucosa absorbtiva normal del colon, así las zonas sin teñir pueden indicar cambios inflamatorios o neoplásicos.

Es especialmente importante que la superficie mucosa esté muy limpia y sin moco. Hay que dejar actuar el colorante unos minutos y lavar el remanente. En catéter spray se suele emplear la dilución al 1%. En el caso de la bomba de agua, se suele diluir más (hasta el 0,1%). El azul de metileno está contraindicado en pacientes con déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa.

El *Narrow Band Imaging* no ha aportado, por el momento, resultados satisfactorios en la EII. La *colonoscopia con endomicroscopia confocal* permite obtener imágenes histológicas *in vivo* con un elevado aumento de ampliación, aunque sobre un área relativamente pequeña. De este modo, permite diferenciar con mayor precisión las lesiones benignas de las malignas y puede ser de utilidad para la discriminación de displasia en combinación con la cromoendoscopia.

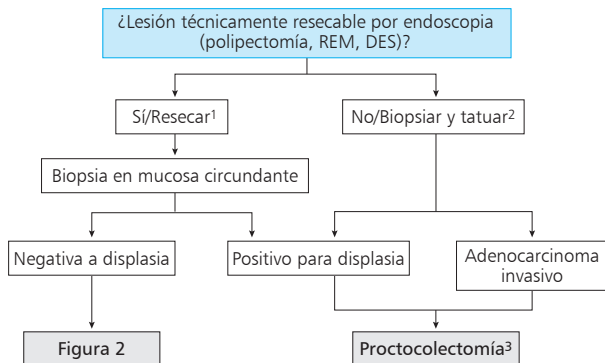
HISTORIA NATURAL Y MANEJO ENDOSCÓPICO DE LA DISPLASIA

Lesión visible

El manejo endoscópico de las lesiones visibles asociadas a EII no difiere del de los pólipos esporádicos (Fig. 1). Las *lesiones displásicas visibles no resecables* mediante endoscopia (con independencia de su grado histológico) se asocian a una elevada probabilidad de CCR oculto, de neoplasia sincrónica y de progresión neoplásica entre el 25 y 45%, por ello su diagnóstico conlleva una clara indicación de colectomía.

Cuando se considera que una *lesión es técnicamente resecable*, su resección completa debe asegurarse no solamente por la comprobación de márgenes histológicos libres, sino también mediante la negatividad neoplásica en biopsias adicionales alrededor del área resecada, debido a las características propias de la displasia en la EII de naturaleza difusa y de difícil delimitación.

Un reciente meta-análisis ha confirmado un muy bajo riesgo de CCR tras la resección endoscópica completa de lesiones displásicas polipoides en pacientes con CU; sin embargo, la probabilidad de displasia en el seguimiento es 10 veces mayor (5 casos vs 65 casos/1.000 años de

Figura 1. Actuación ante lesiones endoscópicamente visibles.


¹ Asegurar márgenes de resección amplios, revisar base de resección minuciosamente, tatuar si alta sospecha de displasia.

² Márgenes no definidos; fijación submucosa; aspecto invasivo; presencia de múltiples pseudopólipos; actividad inflamatoria persistente.

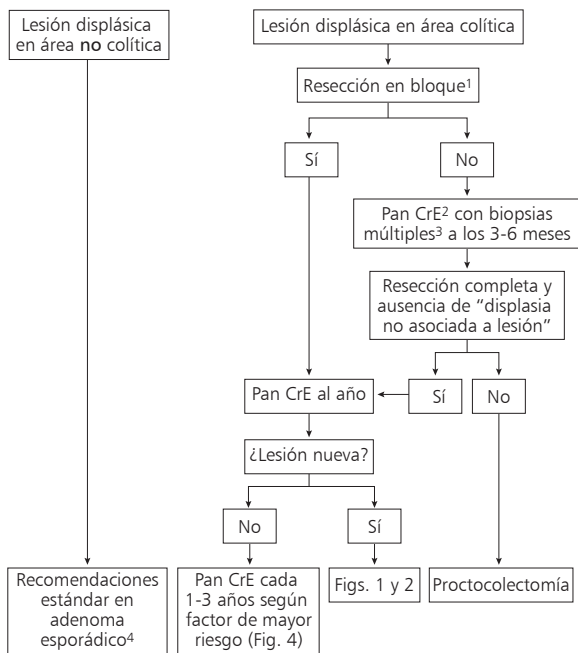
³ En área sin colitis (criterio histológico): resección segmentaria según contexto clínico.

seguimiento-paciente). Ello justifica mantener una VE con intervalos estrechos, aunque las GPC no especifican recomendaciones precisas (Fig. 2).

Displasia no asociada a lesión endoscópicamente visible

El diagnóstico de *DAG* en una mucosa sin lesión reconocible se asocia a una probabilidad de CCR sincrónico o metacrónico muy elevada semejante a las lesiones polipoides no resecables, siendo indicación de colectomía (Fig. 3).

Existe controversia respecto a las recomendaciones frente al diagnóstico de *DBG*. El riesgo de progresión parece bajo y las GPC mantienen que la ausencia de una evidencia suficiente impide recomendar una única

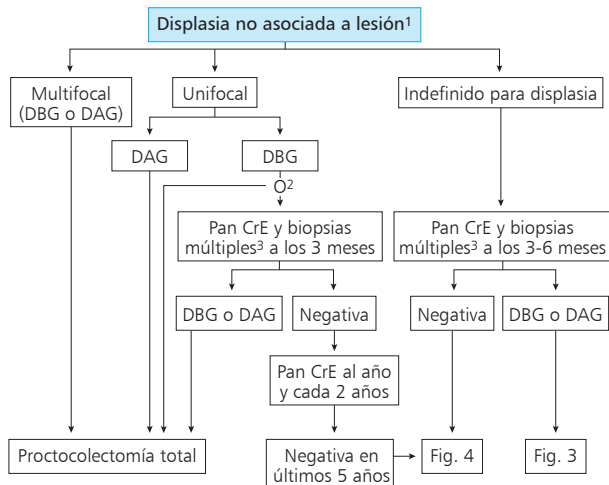
Figura 2. Vigilancia endoscópica tras resección de lesión visible.


¹ Se incluyen las lesiones con DBG, DAG y carcinoma intramucoso. Es imprescindible que existan márgenes libres, ausencia de infiltración de la submucosa y biopsias circundantes negativas para displasia.

² Biopsias especialmente dirigidas a la base de resección o de la cicatriz aun en ausencia de lesión evidente. Tatuar.

³ Biopsias aleatorias en mucosa sin lesión visible (2-4 cada 10 cm; doble en recto y en sigma).

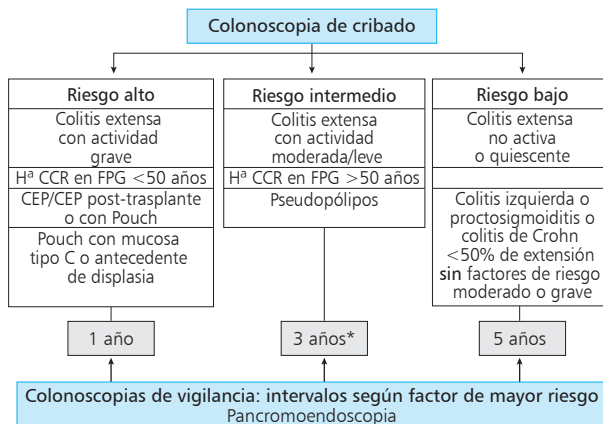
⁴ Emplear el criterio de más riesgo entre criterios de riesgo por EII (Fig. 4) y criterios por adenoma esporádico.

Figura 3. Actuación ante displasia no asociada a lesión endoscópicamente visible.

¹Confirmar diagnóstico por un segundo patólogo, a poder ser experto; ²Dos opciones posibles;

³Biopsias aleatorias en mucosa sin lesión visible (2-4 cada 10 cm; doble en recto y en sigma).

opción. Un estudio reciente ha demostrado que cuando el diagnóstico de DBG sin lesión visible es confirmado por un patólogo experimentado el porcentaje de progresión a neoplasia avanzada es elevado (31%). Hay que tener en cuenta que el diagnóstico de DBG en la primera endoscopia de vigilancia (prevalente) se asocia a una mayor probabilidad de DAG o CCR sincrónico o metacrónico que la displasia diagnosticada en el seguimiento tras negatividad en estudios previos (incidente). La decisión debe individualizarse teniendo en cuenta especialmente la adecuada confirmación del diagnóstico y la presencia de factores de riesgo adicionales (Fig. 3).

Figura 4. Colonoscopias de cribado y de vigilancia endoscópica.

*Valorar intervalo cada 2 años si hay más de un factor de riesgo intermedio.

PROGRAMA DE VIGILANCIA ENDOSCÓPICA

Colonoscopia de cribado

- Se indicará una colonoscopia para establecer el riesgo de CCR a todos los pacientes con CU y EC colónica antes de los 8 años del inicio de los síntomas de EII, a los pacientes con CEP en el momento de realizar el diagnóstico, y a todos los pacientes con más de 50 años (Fig. 4).
- Se tomarán biopsias por segmentos en frascos separados hasta el ciego, incluyendo mucosa macroscópicamente normal, para definir la extensión con criterio histológico y los demás criterios de riesgo endoscópicos. Se considerará la máxima extensión macroscópica o histológica (incluida enfermedad quiescente) desde el inicio de la EII.

Vigilancia endoscópica

1. La primera colonoscopia de VE se realizará a los 8 años del inicio de los síntomas, salvo en la CEP que se realizará a su diagnóstico, durante la colonoscopia de cribado o en una sesión separada. Se realizará con Pan CrE y endoscopios de alta resolución, estando preferiblemente el paciente en remisión (Fig. 4).
2. Se excluirán de la VE a las proctitis y a la EC con un solo segmento de colon afectado.
3. La VE con biopsias aleatorias será la técnica de rescate en caso de no tener implementada la Pan CrE. Además de tomar biopsias dirigidas, se tomarán 2-4 biopsias cada 10 cm (3 adicionales en recto, sigma y ascendente y en colon derecho en la CEP, donde la prevalencia de displasia es más frecuente).
4. La Pan CrE se considera esencial tras el diagnóstico de displasia, tanto “en lesión visible” como “sin lesión visible”.
5. En ausencia de displasia, los intervalos entre las siguientes colonoscopias de VE deberán optimizarse de acuerdo con el grupo de riesgo, actualizado en el tiempo (Fig. 4).
6. El riesgo se establecerá en base al grado de actividad inflamatoria endoscópica o histológica desde la última colonoscopia de VE. Si se visualizan lesiones sospechosas, tanto en área con inflamación como sin inflamación mucosa, se tomarán biopsias dirigidas y/o se resecarán si es técnicamente factible, siguiendo un protocolo estandarizado (Fig. 1).
7. Tras la resección endoscópica de lesiones y su resultado AP (displásicas, serradas o adenomas) se asegurará su resección completa y se programarán las siguientes colonoscopias de VE siguiendo un protocolo estandarizado (Fig. 2).
8. La actuación tras el diagnóstico de “displasia sin lesión endoscópica visible” se regirá siguiendo un protocolo estandarizado (Fig. 3).
9. En la CEP las colonoscopias de VE se realizarán, con independencia de la extensión y actividad inflamatoria, con una frecuencia anual; también después de un trasplante hepático por CEP o de una colectomía.
10. A los pacientes portadores de un *pouch* ileoanal se tomarán biopsias de la mucosa del reservorio y del área transicional. Se considerará

un intervalo anual en los grupos de alto riesgo: displasia/CCR rectal previo, mucosa del *pouch* tipo C (atrofia persistente con inflamación grave) y en el resto un intervalo cada 5 años.

QUIMIOPREVENCIÓN

Las actuales estrategias de prevención endoscópica no deberían modificarse por el uso o no de tratamientos de mantenimiento de la remisión y/o de quimioprevención.

Aminosalicilatos

Los 5-ASA poseen actividad antiinflamatoria y múltiples efectos antineoplásicos a nivel molecular. El uso continuado de 5-ASA se asocia a una disminución del 50% del riesgo de displasia o CCR, aunque no es capaz de disminuir significativamente la progresión neoplásica. Debería considerarse su administración para quimioprevención en todos los pacientes con CU desde su diagnóstico, excepto en proctitis, a una dosis de 1,2 a 2 g/día. (Consenso ECCO en CU 2013, NE 2b, GR B).

Ácido ursodesoxicólico

El UDCA se ha asociado a una disminución del 80% del riesgo de neoplasia colorrectal avanzada a dosis “bajas” de 8-15 mg/ kg/día en pacientes con CEP y CU. Su administración debería considerarse a todos los pacientes con CEP y CU (Consenso ECCO en CU 2013, NE 1b, GR B). Sin embargo, su uso en la CEP es motivo de controversia. Estudios recientes son consistentes en demostrar que a dosis “elevadas” de UDCA (>28-30 mg), especialmente en el periodo post-transplante hepático, se asocia a mal pronóstico global en la CEP y a un aumento de riesgo de CCR en la CEP en pacientes con CU, por lo que de administrarse la dosis no debe ser superior a 8-15 mg/kg.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cairns S, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJW, Evans GD, et al. developed on behalf of The British Society of Gastroenterology. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). Gut. 2010; 59: 666-90.
2. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, et al. European Crohn's and Colitis Organisation. Second european evidence-based

consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohn's Colitis*. 2013; 7: 1-33.

3. Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J, et al. On behalf of ECCO European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2013; 7: 982-1018.
4. Soetikno R, Subramanian V, Kaltenbach T, Rouse RV, Sanduleanu S, Suzuki N, et al. The detection of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013; 144: 1349-52.
5. Lutgens M, van Oijen M, van der Heijden G, Frank Vleggaar F, Peter Siersema P, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: An updated meta-analysis of population based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: 789-99.

RECURRENCIA POSTQUIRÚRGICA EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

P. Nos Mateu, I. Vera Mendoza

CONCEPTO E INCIDENCIA

El concepto de recurrencia en la enfermedad de Crohn supone la reaparición de nuevas lesiones propias de la enfermedad tras una resección quirúrgica del tramo afecto considerada “curativa”, es decir, con márgenes macroscópicamente libres de enfermedad. El término puede expresar la aparición de cambios morfológicos macroscópicos (recurrencia morfológica o anatómica) o de síntomas atribuibles a ellos (recurrencia clínica); también se utiliza el término de recurrencia quirúrgica para definir la necesidad de una nueva intervención.

Desde los estudios de Rutgeerts, se conoce mejor la historia natural de la recurrencia tras la resección quirúrgica y la realización de una anastomosis ileocólica. La reaparición de lesiones detectables por endoscopia en la vertiente ileal de la anastomosis se produce en más de la mitad de los pacientes al año de la intervención y la gravedad de las nuevas lesiones mucosas se correlaciona con la aparición de síntomas y complicaciones. En estudios de cohortes poblacionales el porcentaje de recurrencia clínica y endoscópica a los 5 años es del 30 y 58%, respectivamente; en estudios realizados en centros de referencias estos valores ascienden a 41 y 89%. El índice de Rutgeerts (iR) es utilizado para cuantificar la gravedad endoscópica de las lesiones (Tabla I) y se considera recurrencia un índice de Rutgeerts superior a 1. Posiblemente el grupo con iR 2a no deba entenderse como una auténtica recurrencia morfológica, dado que en las lesiones que se limitan a la anastomosis participan fenómenos de isquemia más que una auténtica reaparición de la enfermedad. En los estudios iniciales se especificaba que para una correcta valoración de la recurrencia morfológica se deben visualizar 30 cm del neóleon, aunque las lesiones se extienden una media de 22 cm en los grados 3 y 4 y una media de 8 cm en los grados 1 y 2. La endoscopia es el patrón oro para cuantificar la recurrencia morfológica pero esta puede

Tabla I. Valoración endoscópica de la recurrencia morfológica (índice de Rutgeerts) modificada (Domenech)

Grado	Hallazgos endoscópicos
i0	No lesiones
i1	< 5 aftas
i2a	Lesiones confinadas a la anastomosis (< 1 cm)
i2b	> 5 aftas con mucosa normal entre las lesiones o áreas salteadas de lesiones más extensas
i3	Ileitis aftosa difusa sobre mucosa inflamada
i4	Inflamación difusa con úlceras grandes, nódulos y/o estenosis

también detectarse por ecografía, enterorresonancia o capsuloendoscopia. En la enterorresonancia se ha propuesto utilizar el índice de Sailer, con una correcta correlación (sobre todo en estadios 3 y 4) con el iR.

La aparición de estas lesiones comentadas es temprana y es posible detectar lesiones endoscópicas tan precozmente como a las 6-9 semanas de la resección. Existe una gran controversia sobre qué factores influyen en la aparición de la recurrencia postquirúrgica. Se sabe que es más frecuente en fumadores y en determinadas circunstancias clínicas como en el patrón fistulizante, en la enfermedad perianal y en los pacientes con resección ileal previa, especialmente si esta ha sido superior a los 50 cm. Es infrecuente tras la realización de una ileostomía, lo que hace sospechar que esté desencadenada o favorecida por la presencia de un factor endoluminal, posiblemente microbiano. La aparición de plexitis mesentérica en el estudio anatomopatológico de la pieza extirpada es el único factor histológico de riesgo sugerido como predictor de recurrencia.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA PREVENCIÓN DE LA RECURRENCIA

El índice de Rutgeerts tiene implicaciones pronósticas, pero el seguimiento y tratamiento del paciente tras la resección intestinal siempre exige una

visión completa y personalizada de la situación clínica y de la historia previa. Varios fármacos han sido valorados en ensayos clínicos o en estudios observacionales para prevenir la recurrencia. Entre ellos la mesalazina, los inmunomoduladores tiopurínicos (azatioprina y mercaptopurina), los anti-TNF (infliximab y adalimumab), la budesonida, los antibióticos como el metronidazol y los probióticos.

Cinco ensayos clínicos controlados, publicados hasta la fecha, han valorado la administración de mesalazina en la prevención de la recurrencia anatómica y sintomática. Recientemente, se han revisado estos ensayos clínicos comentados utilizando el metaanálisis como método de evaluación global. La conclusión del estudio es que la mesalazina es eficaz para la prevención de la recurrencia postquirúrgica y el número necesario de pacientes a tratar para conseguir un éxito (NNT) es de 10. Esta situación es en términos de eficacia, es decir, en condiciones ideales que son las del ensayo clínico controlado. La efectividad o magnitud de la intervención terapéutica en la práctica clínica es menor por una falta de cumplimiento terapéutico, que en el caso de los aminosalicilatos puede llegar a ser del 40-50%. Por ello, si indicamos el 5-ASA en la prevención de la recurrencia debemos asegurarnos de estar administrando una dosis eficaz (3 g/día) y de que el cumplimiento terapéutico sea el adecuado.

Otros fármacos valorados en la prevención de la recurrencia han sido el metronidazol, la budesonida y los probióticos. Dos ensayos clínicos controlados frente a placebo han demostrado la eficacia de dos antibióticos nitroimidazólicos, metronidazol y ornidazol, en la prevención de la recurrencia (nivel de evidencia 1b, lo que sugiere un grado de recomendación A, a favor de la intervención terapéutica) administrados durante 3 y 12 meses postcirugía, respectivamente. La budesonida a dosis de 6 mg/día y 9 mg/día no ha ofrecido beneficio significativo frente a placebo excepto, quizás, en el subgrupo de pacientes que se intervienen en situación de enfermedad activa. Un reciente metaanálisis que analiza conjuntamente los estudios que han valorado la budesonida tampoco ha demostrado diferencias frente a placebo en la prevención de la recurrencia. Los probióticos tampoco han mostrado, de momento, en la formulación analizada (lactobacilos), ser eficaces.

Las evidencias previas disponibles sobre el papel de azatioprina/ 6-mercaptopurina (6-MP) se apoyan en los resultados de los ensayos clínicos controlados (frente a placebo y mesalazina), que apoyan las ventajas de que 6-mercaptopurina o azatioprina a dosis plenas (Nivel de evidencia -1b, grado de recomendación D). Los resultados de tres estudios abiertos, prospectivos, en los que se compara azatioprina y mesalazina en la prevención de la recurrencia son dispares y sugieren que azatioprina a dosis plenas es superior a mesalazina (3 g/día) especialmente en el subgrupo de pacientes con mayor riesgo (patrón fistulizante y cirugía previa) (Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B). También se ha sugerido las ventajas de la asociación a azatioprina y metronidazol (250 mg tres veces al día) en los pacientes de alto riesgo, entendiendo como tal: edad menor de 30 años, fumador activo, uso de corticoides en los tres meses previos a la cirugía, más de una resección quirúrgica y enfermedad fistulizante (con presencia de absceso o fístula como indicador de cirugía) (Nivel de evidencia 2b, grado de recomendación B). Esta definición del “alto riesgo” ha sido arbitraria.

El estudio que compara infliximab (con la misma pauta que se utilizaba en enfermedad activa más mantenimiento) frente a placebo, aunque incluye un número escaso de pacientes, muestra ventajas para infliximab muy altas. Todavía no existen datos con adalimumab excepto en series observacionales, en las que los resultados son también muy buenos, posiblemente superponibles a los de infliximab. Es probable que los pacientes con riesgo elevado de recurrencia, especialmente si han presentado toxicidad a tiopurinas sean candidatos a estos tratamientos. La duración del mismo es una incógnita, quizás si en los controles endoscópicos se mantiene la remisión con ausencia de lesiones neoileales, en un tiempo no determinado que podría ser de un año, podría modificarse la pauta terapéutica.

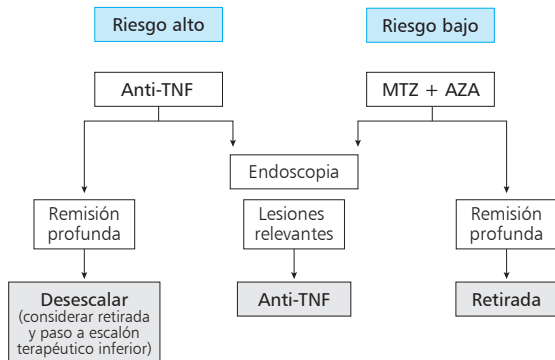
La abstinencia de tabaco disminuye el riesgo de recurrencia postquirúrgica y debe enfatizarse en este hecho en todo paciente intervenido. La estrategia universal de tratamiento farmacológico más admitida es la de tratar a la mayoría de los pacientes con metronidazol a la dosis de 250

mg tres veces al día asociado con inhibidores de la síntesis de tiopurinas a dosis plenas. El metronidazol se retira a los 3 meses. Los pacientes de alto riesgo pueden ser tratados con anti-TNF con revaloración de la duración del tratamiento en función de los resultados de las técnicas morfológicas de control con las que se realice el seguimiento.

RESUMEN

Es obvio que se requieren más estudios para determinar el agente farmacológico óptimo, la dosis a la que debe utilizarse y el coste-beneficio de un tratamiento profiláctico a largo plazo. En nuestra opinión, en los pacientes en los que se realiza una resección debe individualizarse el tratamiento preventivo de la recurrencia. Así, en los pacientes con factores de riesgo (enfermedad ileocólica, patrón evolutivo fistulizante, más de una resección previa extensa, y fumadores activos), la evidencia apoya la prevención con inmunomoduladores (azatioprina o mercaptopurina) o incluso con anti-TNF (infliximab o adalimumab) administrados inmediatamente tras la cirugía (2-3 semanas). Las actitudes terapéuticas a considerar son más discutibles en los pacientes con patrón estenosante que requieren cirugía (primera intervención) por evolución indolente hacia la fibrosis y no fuman; la actitud de prevenir por prevenir a todos estos pacientes con mesalazina se sustenta con evidencias discutibles (diferencia de riesgo del 13% respecto a placebo). Parece pues coherente seguir a este grupo de pacientes clínica y endoscópicamente con evaluación de la anastomosis entre los 3 y 6 meses postcirugía (por la precocidad de la recurrencia de las lesiones); los pacientes con score 0 de Rutgeerts no requieren tratamiento, con score $\leq$ i2 serían subsidiarios de recibir tratamiento con mesalazina (3-4 g/día), mientras que aquéllos que tuvieran un score $>$ i2 deberían recibir tratamiento con inmunomoduladores posiblemente asociados a otro fármaco para inducir remisión si el paciente está clínicamente sintomático. Un posible algoritmo terapéutico es el que se esquematiza en la Figura 1. En determinado subgrupo de pacientes con enfermedad especialmente agresiva infliximab (y posiblemente adalimumab) es una opción a considerar y que puede revalorarse durante el seguimiento en función de los resultados de los controles morfológicos realizados.

Figura 1. Control morfológico. Esquema “según riesgo”.



BIBLIOGRAFÍA

1. Buisson A, Chevaux JB, Allen PB, Bommelaer G, Peyrin-Biroulet L. Review article: the natural history of postoperative Crohn's disease recurrence. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 35: 625-33.
2. Rutgeerts P. Review article: recurrence of Crohn's disease after surgery - the need for treatment of new lesions. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24: 29-32.
3. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease—evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25: 3-12.
4. Domènech E, Mañosa M, Bernal I, Garcia-Planella E, Cabré E, Piñol M, et al. Impact of azathioprine on the prevention of postoperative Crohn's disease recurrence: results of a prospective, observational, long-term follow-up study. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14: 508-13.
5. Nos P, Domènech E. Management of Crohn's disease in smokers: is an alternative approach necessary? *World J Gastroenterol.* 2011; 17: 3567-74.
6. Jones GR, Kennedy NA, Lees CW, Arnott ID, Satsangi J. Systematic review: The use of thiopurines or anti-TNF in post-operative Crohn's disease maintenance—progress and prospects. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39: 1253-65.

CONTROL DE LOS RESERVORIOS ILEOANALES. TRATAMIENTO DE LA RESERVORITIS

A. Gutiérrez Casbas, J. Hinojosa del Val

INTRODUCCIÓN

La proctocolectomía total con anastomosis ileoanal y construcción de reservorio, habitualmente en "J", es el tratamiento quirúrgico de elección de la colitis ulcerosa refractaria a tratamiento médico o asociada a displasia/neoplasia. Tras un tiempo variable desde la cirugía, se produce un fenómeno adaptativo funcional y morfológico denominado metaplasia cólica. Una de las posibles complicaciones del reservorio es el desarrollo de una inflamación no específica: la reservoritis, también llamada *pouchitis* o *bursitis*, que remeda a la colitis ulcerosa, motivo por el que se la considera como una "colitis ulcerosa del reservorio". Su incidencia es variable dependiendo del tiempo de seguimiento y de los criterios diagnósticos aplicados. El riesgo acumulativo de desarrollo de reservoritis a uno, cinco y diez años tras la cirugía es del 15, 30 y 46%, respectivamente. Su etiopatogenia no está clara. Parece que en ella están implicadas fundamentalmente las bacterias, contribuyendo el estasis fecal, la disbacteriosis y posiblemente la isquemia, así como la predisposición genética del paciente. Entre los factores predisponentes a la reservoritis se han descrito: antecedentes familiares de colitis ulcerosa, colitis indeterminada, no consumo de tabaco, indicación quirúrgica por displasia, colitis extensa y asociación de manifestaciones extraintestinales (colangitis esclerosante, eritema nodoso y pioderma gangrenoso). La producción de citocinas proinflamatorias son la causa de las lesiones y síntomas de los pacientes. En la mucosa de los pacientes con reservoritis se expresan cantidades elevadas de $\text{TNF}\alpha$ y de STAT1 (transductor de señal y activador de transcripción 1), factor de transcripción proinflamatorio similar al factor de activación nuclear NFKB .

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se establece mediante criterios clínicos, endoscópicos e histológicos incluidos en el índice de actividad de Sandborn (Tablas I y II). La clínica y la endoscopia sin histología del reservorio tienen una sensibilidad

Tabla I. Criterios diagnósticos de reservoritis**Clínicos**

Frecuencia defecatoria, rectorragia, dolor abdominal, fiebre y urgencia fecal

Endoscópicos

Edema, granularidad, friabilidad, pérdida del patrón vascular, exudado mucoso, ulceración

Histológicos

- Inflamación aguda (infiltrado polimorfonuclear, abscesos de criptas, úlceras, depleción de mucina)
- Inflamación crónica (atrofia subtotal/total de vellosidades, hiperplasia de criptas, metaplasia cólica) → 100% a los 3-6 meses

y especificidad del 97 y 100%, respecto al índice de Sandborn, para el diagnóstico de la reservoritis. Existen otras dos entidades asociadas a los reservorios ileoanales que no deben ser confundidas con la reservoritis:

1. *Cuffitis*: es la inflamación de la mucosa de transición a nivel de la anastomosis ileoanal, cursa con rectorragia y tenesmo, siendo el reservorio normal.
2. *Reservorio irritable*: se caracteriza por diarrea, dolor abdominal o urgencia defecatoria sin criterios endoscópicos ni histológicos de reservoritis ni de cuffitis.

Atendiendo a las características clínicas se pueden distinguir varios tipos de reservoritis: aguda (antibiótico-sensible y antibiótico-dependiente), crónica y crónica refractaria (Tabla III).

Los controles a realizar en los reservorios deben ser clínicos, endoscópicos e histológicos. Se recomienda efectuar un control endoscópico a los 6-12 meses del cierre de la ileostomía con toma de biopsias de la zona remanente de mucosa rectal (*cuff*) y de las 2 ramas ileales y del pliegue entre ambas. Los hallazgos histológicos obtenidos (atrofia subtotal/total de vellosidades, hipertrofia de criptas) pueden tener un valor pronóstico en el desarrollo posterior de reservoritis. No se ha establecido de manera

Tabla II. Índice de actividad de reservoritis. PDAI (*Pouchitis Disease Activity Index*) o índice de Sandborn

Criterios	Puntuación
Criterios clínicos	
– Frecuencia defecatoria postoperatoria	
- Normal	0
- 1-2 deposiciones más de lo habitual	1
- 3 deposiciones más de lo normal	2
– Rectorragia	
- Nunca o rara vez	0
- Diariamente	1
– Urgencia /dolor abdominal	
- Nunca	0
- Ocasional	1
- Frecuente	2
– Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$	
- No	0
- Sí	1
Criterios endoscópicos	
– Edema	1
– Granularidad	1
– Friabilidad	1
– Pérdida de patrón vascular	1
– Exudado mucoso	1
– Ulceración	1
Criterios histológicos	
– Infiltrado polimorfonuclear	
- Leve	1
- Moderado + abscesos de criptas	2
- Grave + abscesos de criptas	3
– Ulceración por campo	
- $\leq 25\%$	1
- $\geq 25\% \leq 50\%$	2
- $\geq 50\%$	3

PDAI modificado: clínica + endoscopia sin histología posee una sensibilidad y especificidad del 97 y 100%, respectivamente

Reservoritis si índice ≥ 7

Shen B Dis Colon Rectum 2003

Tabla III. Definición de reservoritis aguda y crónica.

Reservoritis aguda

Inflamación del reservorio de duración inferior a 4 semanas

- *Reservoritis aguda antibiótico-sensible (39% de las reservoritis agudas):*
buena respuesta al tratamiento antibiótico convencional
- *Reservoritis aguda antibiótico-dependiente (61% de las reservoritis agudas):*
 - 4 o más episodios al año
 - Respuesta a antibióticos $\leq$ 2 semanas y recidiva precoz ($<$ 4 semanas)

Reservoritis crónica

Reservoritis aguda con buena respuesta al tratamiento antibiótico convencional pero con duración $\geq$ 4 semanas (5-19% de las reservoritis agudas)

Reservoritis crónica refractaria

El concepto de refractariedad se establece por la falta de respuesta al tratamiento antibiótico tras un periodo de 4 a 6 semanas. Supone un 8% del global de reservoritis

Tabla IV. Pacientes con reservorio que requieren un seguimiento especial.

- Presencia de atrofia vellositaria subtotal/total a los 6-12 meses del cierre de la ileostomía
- Inflamación sintomática de la mucosa de transición del canal anal (*cuffitis*)
- Reservoritis crónica
- Reservoritis crónica refractaria
- Indicación de cirugía por displasia o neoplasia
- Colangitis esclerosante

concluyente la periodicidad ideal de revisión de los reservorios, pudiendo recomendarse revisiones cada 2 años si el paciente se encuentra estable clínicamente. Se debe prestar una especial atención respecto a la aparición de cambios neoplásicos en los pacientes con mayor riesgo: antecedentes de displasia o neoplasia de colon o colangitis esclerosante (Tabla IV). La aparición de datos clínicos sugestivos de reservoritis

requieren confirmación endoscópica e histológica, si bien esta última no es imprescindible.

TRATAMIENTO

El principal objetivo del tratamiento médico en la reservoritis es reducir el sobrecrecimiento bacteriano y la inflamación. Sin embargo, son escasos los ensayos controlados con los fármacos que han mostrado eficacia: metronidazol, ciprofloxacino, rifaximina, probióticos, glutamina, butirato, budesonida, citrato de bismuto (Tablas V y VI). Entre un 5-20% de los pacientes presentan criterios de reservoritis crónica refractaria. Este es un proceso de difícil manejo clínico en ocasiones y en su diagnóstico diferencial deben considerarse determinados procesos (Tabla VII). La evidencia clínica de la eficacia de los agentes antiTNF en esta indicación es limitada. En estudios abiertos y series de casos, tanto Infliximab como adalimumab han mostrado ser eficaces en pacientes seleccionados, incluso tras fracaso de otras opciones como budesonida o azatioprina. El tratamiento antiTNF se podría considerar en casos resistentes al tratamiento convencional antes de recurrir a la escisión quirúrgica del reservorio. Las figuras 1 y 2 representan una aproximación al tratamiento de la reservoritis aguda y crónica.

Tabla V. Tratamiento médico reservoritis.

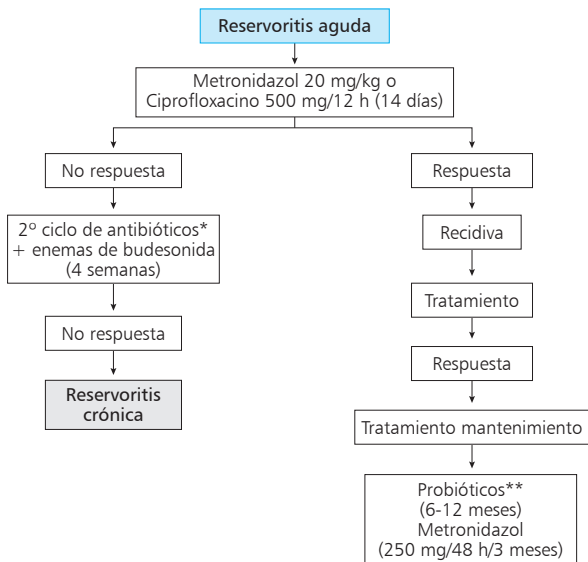
- **Paciente asintomático con inflamación crónica del reservorio**
 - No precisa tratamiento
 - Si se estima riesgo elevado, valorar probióticos (VSL#3)
- **Reservorio irritable** (diarrea sin datos endoscópicos e histológicos de reservoritis)
 - Similar al síndrome de intestino irritable
 - Suplementos de fibra (absorben agua)
 - Antidiarreicos
 - Loperamida 2-4 mg/12 h
 - Difenoxilato 5 mg/12 h
 - Subsalicilato de bismuto 5 cc/12 h
 - Resincolestiramina 5 g/8-12 h
 - Codeína 30 mg/8 h, en casos graves

Tabla VI. Tratamiento médico reservoritis.

- Evidencias de nivel 1b (grado de recomendación A) confirman la eficacia de los antibióticos (metronidazol y ciprofloxacino) en el tratamiento de la reservoritis aguda
- Evidencias de nivel 1b (grado de recomendación A) confirman la eficacia de budesonida (enemas y oral) en el tratamiento de la reservoritis aguda
- Evidencias de nivel 1b (grado de recomendación A) confirman la eficacia de los probióticos (VSL#3) en la prevención de la recidiva y del primer episodio de reservoritis
- Evidencias de nivel 2b y 4 (grado de recomendación B y C, respectivamente) sugieren la eficacia de infliximab y adalimumab en el tratamiento de la reservoritis crónica refractaria
- No hay datos disponibles basados en evidencias sobre la eficacia de otras opciones de tratamiento en la reservoritis aguda

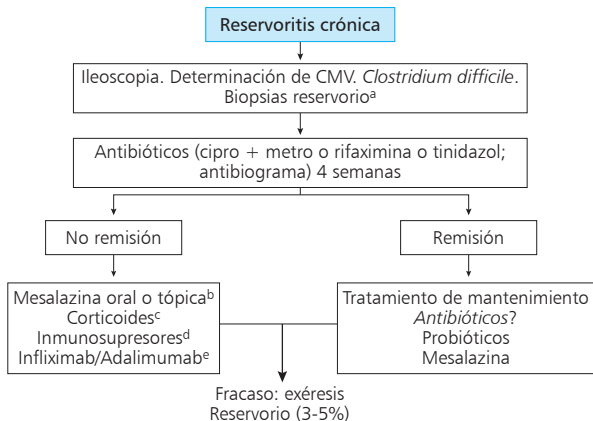
Tabla VII. Reservoritis crónica. Diagnóstico diferencial.

- Infecciones
 - CMV
 - *C. difficile*
 - *Candida albicans*
- Evaluar
 - AINEs
 - Isquemia reservorio
 - Anomalías estructurales del reservorio
 - Estenosis, fístula, torsión del reservorio, defectos anastomosis
- Enfermedad de Crohn
- Cuffitis
- Procesos autoinmunes asociados
 - Colangitis esclerosante primaria
 - Reservoritis asociada a IgG4
 - Otros procesos autoinmunes (tiroiditis Hashimoto, artritis reumatoide...)

Figura 1. Algoritmo terapéutico de la reservoritis aguda.

*Amoxicilina clavulánico 500 mg/8 h; cambiar metronidazol por ciprofloxacino o al contrario, o asociar ambos antibióticos; rifaximina 1 g/12 h; cefixima 40 mg/día.

**VSL#3 → 3-6 g/día.

Figura 2. Algoritmo terapéutico de la reservoritis crónica.


^aDescartar Crohn, AINEs, anomalías estructurales, *cuffitis*, procesos autoinmunes asociados.

^bNo hay estudios de eficacia con mesalazina en la reservoritis; cualquiera de las formas orales puede ser eficaz a dosis habituales. De las formas tópicas, los supositorios serían la de elección para el tratamiento de la *cuffitis*.

^cPrednisona 1 mg/kg. Una alternativa podría ser la budesonida por su liberación ileal (9 mg/24 h), sobre todo si hay manifestaciones extraintestinales o CEP asociadas.

^dAzatioprina (2,5 mg/kg) o 6-mercaptopurina (1,5 mg/kg) según los esquemas habituales para la colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn.

^eEstudios abiertos han demostrado la eficacia de infliximab y adalimumab en el tratamiento de la reservoritis crónica refractaria por lo que antes de plantear la exéresis o reconstrucción del reservorio podría ser una opción a considerar. Necesidad de uso compasivo para su administración.

BIBLIOGRAFÍA

- Shen B, Achkar J-P, Connor JT, et al. Modified pouchitis disease activity Index. A simplified approach to the diagnosis of pouchitis. *Dis Colon Rectum*. 2003; 46: 748-53.
- Fazio VW, Kiran RP, Remzi FH, et al. Ileal Pouch Anal Anastomosis Analysis of Outcome and Quality of Life in 3707 Patients. *Annals of Surgery*. 2013; 257: 679-685.

3. Pardi DS, D'Haens G, Shen B, et al. Clinical guidelines for the management of pouchitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 1424-31.
4. 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: 81-9.
5. Abdelrazeq AS, Kelly SM, Lund JN, et al. Rifaximin-ciprofloxacin combination therapy is effective in chronic active refractory pouchitis. *Colorectal Dis.* 2005; 7: 182-6.
6. Gionchetti P, Rizzello G, Poggioli G, et al. Oral budesonide in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007; 25: 1231-6.
7. Magro F, Lopes S, Rodrigues S, et al. How to manage pouchitis in ulcerative colitis? *Curr Drug Targets.* 2011; 12: 1454-61.
8. Ferrante M, D Haens G, Dewit O, et al. Efficacy of infliximab in refractory pouchitis and Crohn's disease-related complications of the pouch: a belgian case series. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16: 243-9.
9. Sandborn WJ, McLeod R, Jewell D. Pharmacotherapy for induction and maintenance of remission in pouchitis (Cochrane Review). Oxford: Uptodate software. Cochrane Library. 2003; issue 1.
10. 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.
11. Elahi B, Nikfar S, Derakhshani S, et al. On the benefit of probiotics in the management of pouchitis in patients underwent ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of controlled clinical trials. *Dig Dis Sci.* 2008; 53: 1278-84.
12. Kuiper T, Vlug MS, van den Broek JFC, et al. The prevalence of dysplasia in the ileoanal pouch following restorative proctocolectomy for ulcerative colitis with associated displasia. *Colorectal Disease.* 2011; 14: 469-73.
13. Barreiro-de Acosta M, García-Bosch O, Souto MR, Mañosa M, Miranda J, García-Sánchez V, et al. Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: a multicenter study. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18: 812-7.

ENFERMEDAD INFLAMATORIA CRÓNICA INTESTINAL Y EMBARAZO

T. Lobatón Ortega, M. Mañosa Círia

INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EICI) se diagnostica con frecuencia a pacientes adolescentes y a adultos jóvenes en edad reproductiva con voluntad de gestación. El diagnóstico de la EICI, los fármacos y la cirugía utilizados para tratar la enfermedad generan muchas dudas sobre cómo afectarán a un posible embarazo, por lo que es necesario informar y proporcionar un buen consejo médico a estos pacientes.

CONSEJO GENÉTICO, HERENCIA Y EICI

La etiopatogenia de la EICI es multifactorial, con un importante componente genético de base poligénica. Aunque no puede considerarse como una enfermedad hereditaria, el factor de riesgo más importante para padecer la EICI, especialmente en el caso de la enfermedad de Crohn (EC), es la historia familiar. Por tanto, se hereda una cierta predisposición a padecer la enfermedad y ello debe ser mencionado a los futuros padres; sin embargo, el factor genético no es el único determinante y existen otros factores ambientales, muchos por determinar y otros, como el tabaco, que también tienen un papel importante en el desarrollo de la EICI.

FERTILIDAD

En general, los pacientes con EICI han demostrado tener las mismas tasas de fertilidad que la población general. Algunos estudios describen que pacientes con EC presentan tasas de fertilidad menores debido a la actividad de la enfermedad y al antecedente de cirugía mientras que pacientes con colitis ulcerosa (CU) únicamente en relación con el antecedente de cirugía pélvica.

Existen factores que pueden influir negativamente en la fertilidad de estos pacientes. Uno de estos factores es la voluntad de no tener hijos

y, de hecho, este es el factor más importante en pacientes que no han sido sometidos a cirugía. Los pacientes con EICI deciden no tener hijos influenciados por la misma enfermedad y alegando preocupación por la transmisión a sus hijos, por anomalías congénitas asociadas a la EICI, por el efecto de la medicación en el embarazo o en el feto o por el efecto del embarazo en la EICI. Esta decisión en muchas ocasiones se basa en la falta de información actualizada, clara y detallada.

Otro factor es la disminución de la función sexual con su consecuente impacto en la calidad del paciente y en sus relaciones personales sobre todo cuando la enfermedad está activa (en especial en el caso de enfermedad perianal activa). Por otro lado, en mujeres con EC, el proceso inflamatorio a nivel ileal o ileocólico puede provocar adherencias tubáricas que alteren la fertilidad.

Otro de los factores a tener en cuenta es la cirugía pélvica. En el varón, la cirugía pélvica puede producir disfunción eréctil, por afectación de los nervios pudendos, por lo que esta posible complicación debe ser mencionada al paciente antes de la cirugía. En la mujer puede aparecer infertilidad tras la cirugía por distintos motivos, uno de ellos también es la formación de adherencias que ocasionen disfunción tubárica. El riesgo de infertilidad tras la proctocolectomía total con creación de un reservorio conlleva una tasa de infertilidad claramente incrementada (38,6 vs 13,3% sin reservorio, $p < 0,001$). Teniendo esto presente, para conseguir las mayores probabilidades de tener descendencia futura, en algunos casos puede optarse por una colectomía con preservación de recto, bien con anastomosis ileorrectal o con ileostomía. Probablemente no son las intervenciones ideales, pero no afectan tanto a la fertilidad y pueden ser temporales, practicando más adelante un reservorio, una vez conseguida la descendencia deseada. Las tasas de fertilidad asociadas a cirugía de la EICI podrían mejorar en un futuro con la técnica laparoscópica. En caso de requerimiento de cirugía, es necesario que tanto el gastroenterólogo, como el cirujano y el obstetra faciliten toda la información relacionada con la fertilidad y el embarazo.

En relación a los fármacos como posible factor determinante en la fertilidad, el tratamiento con sulfasalazina en varones provoca alteraciones en

el semen (astenospermia y oligospermia) en el 60-80% de los casos. Este efecto es reversible y desaparece tras unos dos meses de la suspensión del fármaco. Los efectos de otros fármacos en la fertilidad masculina o femenina son aparentemente menos relevantes, con la excepción del metotrexato, absolutamente contraindicado en este contexto por su teratogenicidad, que además afecta a la gametogénesis. Independientemente de los fármacos, en el varón con EICI también se han detectado alteraciones en la calidad del semen durante los periodos de actividad, asociadas al pobre estado nutricional y a déficits, entre ellos el de cinc.

PLANIFICACIÓN DEL EMBARAZO

Es recomendable que la paciente se mantenga en remisión durante unos 3-6 meses antes de la concepción. Por este motivo, es aconsejable que el embarazo en mujeres con EICI se planifique, eligiendo el momento idóneo. Si queremos introducir nueva medicación en este periodo previo a la concepción, debemos explicar detalladamente los motivos.

En cuanto a los fármacos que deben suspenderse antes de la concepción en la mujer: talidomida y metotrexato están contraindicados y es fundamental que se hayan suspendido al menos 6 meses antes de la concepción por su demostrada teratogenicidad. Las tiopurinas, cuando han sido correctamente indicadas, no deben retirarse. En cuanto a los agentes biológicos, se recomienda también mantenerlos ya que no se ha demostrado riesgo relevante de teratogenicidad ni afectación de la fertilidad. Una vez la mujer decida quedarse embarazada, es aconsejable que reciba suplementos de ácido fólico.

En el caso del varón con EICI, las recomendaciones sobre los fármacos son similares. La sulfasalazina debería retirarse o cambiarse por mesalazina al menos 3 meses antes de intentar la concepción. El metotrexato debe suspenderse al menos 4 meses antes de la concepción. Las tiopurinas y biológicos pueden continuarse. Solo en caso de infertilidad, si la evaluación de la pareja indica alteraciones en la calidad del semen y no existen otros factores de riesgo, podremos considerar suspender el tratamiento con infliximab, ya que se han observado cambios en la motilidad y morfología de los espermatozoides, sin afectar al número.

Aunque no hay datos con adalimumab, podría ser razonable una recomendación similar.

ASPECTOS IMPORTANTES DURANTE EL EMBARAZO

Efecto del embarazo en el curso de la EICI

En general, la evolución de la EICI durante la gestación es la misma que en mujeres no gestantes. Disponemos de datos recientes procedentes del primer estudio prospectivo de cohortes sobre el curso de la EICI en pacientes embarazadas que demuestra que el embarazo no tiene ninguna influencia en el curso de la EC, en cambio, pacientes con CU presentan un mayor riesgo de padecer actividad durante el embarazo, especialmente en el primer y segundo trimestre y los primeros 6 meses postparto. Los factores de riesgo identificados para presentar actividad durante el embarazo en las pacientes con EC fueron una enfermedad prolongada (más de 5 años de evolución) y el uso de inmunosupresores. No se identificó ningún factor de riesgo para las pacientes con CU. De modo que 4/5 de las pacientes con EC que estaban en remisión durante la concepción siguen en remisión durante el embarazo y 2/3 de las pacientes con CU en remisión en la concepción siguen en remisión durante el embarazo. Si la concepción tiene lugar durante un brote, su control puede ser difícil y la enfermedad puede mantenerse activa durante toda la gestación o incluso puede empeorar (sobre todo en el primer trimestre). De hecho, de las mujeres que estaban en brote en el momento de la concepción, el 56% en las pacientes con EC y el 33% en las pacientes con CU presentaban actividad persistente durante el embarazo.

En el caso de mujeres intervenidas que quedan embarazadas, los problemas asociados que pueden presentarse varían según lo reciente que sea la cirugía, la causa de la misma y la técnica realizada. Las pacientes con proctocolectomía y reservorio suelen mantener un buen funcionamiento del mismo durante el embarazo. Si aparece disfunción, suele ser moderada, con un ligero aumento de las deposiciones y desaparece tras el parto. Las pacientes portadoras de ileostomía pueden presentar alteraciones leves hasta en un 60% de los casos, como por ejemplo dificultad para fijar la bolsa a la piel o pequeños prolapsos de la ileostomía, que no suele requerir cirugía. Raramente se producen complicaciones

más graves como la obstrucción de la ileostomía, cuyo tratamiento suele requerir cirugía, habitualmente urgente. Es importante recalcar que el curso de la enfermedad durante una gestación no predice la evolución en otras posteriores.

Influencia de la EICI sobre el embarazo y el feto

La presencia de actividad de la enfermedad puede afectar el curso del embarazo, por ello el mejor consejo a nuestras pacientes es que el embarazo se conciba cuando la enfermedad esté en remisión. Para ello es crucial mantener la medicación habitual.

Si la mujer se encuentra en remisión de su enfermedad en el momento de la concepción, es muy probable que la gestación transcurra sin complicaciones. Sin embargo, las pacientes con EC y CU con actividad de la enfermedad tienen un mayor riesgo de presentar complicaciones durante el embarazo, como aborto espontáneo, parto prematuro o bajo peso al nacer en comparación con la población general. La influencia negativa en el desarrollo del feto que tiene la actividad de la EICI mal controlada parece indudablemente muy superior al riesgo de la mayor parte de los tratamientos médicos utilizados para su control.

Manejo del brote de actividad de EICI durante el embarazo

Ante un brote de actividad durante el embarazo, es necesario iniciar tratamiento lo más rápido posible para inducir la remisión y para evitar cualquier complicación con el embarazo. Los fármacos habituales para tratar un brote, como los esteroides e infliximab, son seguros durante el embarazo, incluso la ciclosporina se puede utilizar con seguridad.

Pruebas diagnósticas durante el embarazo

La ecografía y la resonancia magnética son inocuas y pueden realizarse en cualquier momento de la gestación. La resonancia magnética es la técnica de elección en los tres trimestres. El gadolinio es teratogénico en estudios en animales y debe evitarse durante el primer trimestre.

Los estudios radiológicos con radiaciones ionizantes (radiografía simple, baritada y tomografía computarizada) están inicialmente contraindicados,

salvo si se trata de una situación de riesgo materno-fetal en la que sean precisos para tomar una decisión terapéutica (sospecha de complicación, como megacolon tóxico o perforación). El riesgo de irradiación fetal es bajo en general, salvo en el primer trimestre, y depende mucho de la técnica radiológica a realizar. El periodo de mayor riesgo es entre las semanas 10 y 17, momento en el que se está desarrollando el sistema nervioso central. A partir de la 25 semana de gestación el riesgo de irradiación con una tomografía computarizada es mínimo para el feto.

La rectosigmoidoscopia y la colonosopia son razonablemente seguras y pueden practicarse si son necesarias para evaluar la actividad de la enfermedad. Si es posible, se diferirán al segundo trimestre de embarazo y estarían contraindicadas ante situaciones de placenta previa, rotura de membranas, parto en curso y eclampsia. En cuanto a la preparación para dichos procedimientos, se recomienda el polietilenglicol oral. Para la rectosigmoidoscopia se aconseja utilizar enemas de agua con sal común a concentración de suero salino fisiológico. En cuanto a la sedación, debido a la posibilidad de hipoxia fetal o materna, debería ser mínima o no emplearse. Si se utiliza, se aconseja el uso de meperidina (pertenece al grupo B de la FDA), sola o con dosis mínimas de midazolam. El propofol también pertenece al grupo B de la FDA y puede ser usado (durante el primer trimestre quizá debería evitarse ya que no está claro).

Tratamiento farmacológico durante el embarazo

Salicilatos

- *Salazopirina*: la salazopirina y sus metabolitos atraviesan la placenta. Potencialmente pueden inhibir la síntesis de folato (alteración del desarrollo del tubo neural), así como desplazar la unión de la bilirrubina no conjugada de la albúmina (querníctero del recién nacido); como no se ha reportado nunca esta eventualidad tras muchos años de experiencia, se puede considerar segura. Las mujeres embarazadas que tomen salazopirina añadirán ácido fólico a dosis de 2 mg/día (3 meses antes de la concepción y 4-6 semanas postparto).
- *Mesalazina*: la mesalazina cruza la placenta pero es segura durante todo el embarazo. La seguridad de las formulaciones tópicas, dada su menor absorción, es aún mayor.

Corticoides

Aunque los corticoides (orales, sistémicos o tópicos) atraviesan la placenta, la metabolización que se produce por parte de varias enzimas del sincitiotrofoblasto reduce los niveles plasmáticos en el feto. La prednisona, prednisolona y metilprednisolona son metabolizados más eficientemente, alcanzando niveles más bajos en el feto que otros corticoides de acción más prolongada como la dexametasona o la betametasona. Sí hay que tener en cuenta que la monitorización de la glicemia y la hipertensión debe ser más estrecha cuando los corticoides se administren a las pacientes embarazadas. En un amplio estudio prospectivo con más de 1.000 pacientes embarazadas con EICI bajo tratamientos inmunomoduladores (PIANO), se ha observado recientemente que, después de ajustar por la actividad de la enfermedad y el uso de inmunomoduladores, los corticoides podían aumentar el riesgo de embarazo pretérmino, infecciones en el bebé, bajo peso al nacer y diabetes gestacional en la madre. A pesar del ajuste estadístico hay que tener en cuenta que este estudio incluía no solo pacientes con corticoides, sino también pacientes con inmunosupresores y/o anti-TNF.

En cuanto a la budesonida, solo disponemos de pocos casos descritos en pacientes con EICI sin efectos adversos. La experiencia no solo en pacientes con EICI sino también en pacientes en tratamiento con budesonida inhalada, demuestra que se trata de un fármaco seguro. Globalmente, por la evidencia y la experiencia en pacientes con EICI u otras patologías que requieren tratamiento con corticoides, se puede concluir que son una medicación segura durante el embarazo tanto para el feto como para la madre. Sí cabe mencionar que en pacientes embarazadas está contraindicado el empleo de bifosfonatos, ya que se ha demostrado que atraviesan la placenta y pueden alterar el desarrollo óseo fetal.

Inmunosupresores

Azatioprina y mercaptopurina

El metabolito de las tiopurinas que atraviesa la placenta es la 6-tioguanina (6-TGN). En estudios muy recientes no se observó riesgo para la madre ni para el feto (en cuanto a riesgo de malformaciones fetales, bajo peso al

Tabla I. Seguridad de los fármacos en la EICI en relación a la reproducción.

Fármaco	Categoría de la FDA*	Fertilidad	Pre-concepción	T1	T2	T3	Lactancia
<i>Aminosalicilatos</i>							
Sulfasalazina	B	-	+ (ác. fólico)	+ (ác. fólico)	+ (ác. fólico)	+ (ác. fólico)	+
Mesalazina	B	+	+	+	+	+	+
<i>Corticosteroides</i>							
Corticoides clásicos	C	+	+	+	+	+	+
Corticoides de acción tópica	B	+	+	+	+	+	?
<i>Inmunosupresores</i>							
Tiopurinas	D	+	+	+	+	+	+
Ciclosporina	C	(+)	+	(+)	(+)	(+)	-
Tacrolimus	C	(+)	+	(+)	(+)	(+)	?
Metotrexato	X	-	-	-	-	-	-
Talidomida	X	-	-	-	-	-	-
.../...							

Tabla 1. (Continuación) Seguridad de los fármacos en la EICI en relación a la reproducción.

Fármaco	Categoría de la FDA*	Fertilidad	Pre-concepción	T1	T2	T3	Lactancia
Biológicos							
Infliximab	B	+	+	+	+	(+)*	(+)
Adalimumab	B	+	+	+	+	(+)*	(+)
Certolizumab	B	+	+	+	+	+	+
Antibióticos							
Ciprofloxacino	C	+	(+)	-	(+)	(+)	-
Metronidazol	B	+	+	-	-	-	-
Rifaximina	C	?	?	-	-	-	?

+, seguro; -, no debe administrarse; (+), probablemente seguro pero hay poca evidencia en pacientes con EICI; (+)*, infliximab y adalimumab atraviesan la barrera placentaria en el tercer trimestre y ello interfiere en el sistema inmunitario durante al menos el primer año de vida (mayor riesgo de infecciones); T1, primer trimestre; T2 segundo trimestre; T3 tercer trimestre. *Definiciones FDA de las categorías de riesgo en el embarazo. A: los estudios controlados en mujeres no evidencian riesgo para el feto durante el primer trimestre y la posibilidad de daño fetal aparece remota; B: los estudios en animales no indican riesgo para el feto y, no existen estudios controlados en humanos o los estudios en animales sí indican un efecto adverso para el feto, pero en estudios bien controlados con mujeres gestantes no se ha demostrado riesgo fetal; C: los estudios en animales han demostrado que el medicamento ejerce efectos teratogénicos o embriocidas, pero, no existen estudios controlados con mujeres o no se dispone de estudios ni en animales ni en mujeres; D: existe evidencia positiva de riesgo fetal en humanos, pero, en ciertos casos (p. ej., en situaciones amenazantes o enfermedades graves en las cuales no se pueden utilizar medicamentos más seguros o los que se pueden utilizar resultan ineficaces), los beneficios pueden hacer el medicamento aceptable a pesar de sus riesgos; X: los estudios en animales o en humanos han demostrado anomalías fetales o existe evidencia de riesgo fetal basada en la experiencia con seres humanos, o son aplicables las dos situaciones, y el riesgo supera claramente cualquier posible beneficio.

nacer o aborto espontáneo). Solo en uno de los estudios se observó un mínimo aumento de riesgo en parto pretérmino. Más recientemente, en un amplio estudio prospectivo (PIANO) se ha observado que las tiopurinas en monoterapia no suponen un mayor riesgo de complicaciones para la madre ni para el feto. En una encuesta del 2011 entre gastroenterólogos de todo el mundo se observó que el 90% recomendaba el mantenimiento de la AZA durante todo el embarazo. Suspender la medicación conlleva un elevado riesgo de recidiva, lo que puede tener consecuencias más desfavorables para el embarazo y el desarrollo fetal que continuar con la medicación.

Metotrexato

El metotrexato está contraindicado durante todo el embarazo ya que puede provocar malformaciones severas en el feto, sobre todo faciales y del tubo neural. Debe contraindicarse también en aquellas pacientes que estén planificando un embarazo, y suspenderlo de 3 a 6 meses antes de la concepción, tanto en los hombres como en las mujeres. Además las pacientes deberán tomar suplementos de ácido fólico de 5 mg/día los 3 meses previos a la concepción. Por ello es importante que las mujeres en edad fértil tratadas con metotrexato tomen medidas eficaces anticonceptivas. En el caso de un embarazo en una paciente que está tomando metotrexato, se podría plantear un aborto terapéutico.

Talidomida

Es un fármaco teratógeno contraindicado durante el embarazo. Al igual que con el metotrexato, las mujeres en edad fértil que tomen talidomida deben tomar medidas eficaces anticonceptivas.

Ciclosporina

La mayoría de la literatura sobre el uso de ciclosporina en mujeres embarazadas viene del trasplante. En un metanálisis con más de 400 pacientes no se observó un riesgo aumentado de malformaciones. En series de casos de pacientes con CU grave se ha observado que el uso de la ciclosporina puede ser seguro para la madre y para el feto. En casos seleccionados de CU grave refractaria a corticoides, se podría plantear su uso con una estrecha monitorización de los niveles de fármaco y de sus

posibles efectos adversos (hipertensión, hiperglicemias, nefrotoxicidad y hepatotoxicidad).

Tacrólimus

La experiencia y evidencia del uso de tacrólimus en pacientes embarazadas con EICI es mínima, con solo un caso descrito de una paciente con CU, que dio a luz un bebé sano. En pacientes con trasplante de órgano sólido, se ha descrito un aumento de riesgo de parto pretérmino.

Anti-TNFs

Tanto infliximab (IFX) como adalimumab (ADA) son anticuerpos IgG1 que pueden cruzar la placenta, sobre todo al final del segundo y en el tercer trimestre. En un estudio reciente se observó que suspendiendo el tratamiento con IFX 10 o más semanas antes del parto, los niveles descendían significativamente en el recién nacido. Aunque no hay evidencia para el ADA, por su mecanismo de acción más corto, se ha propuesto suspenderlo unas 6-8 semanas antes del parto. Apoyando esta estrategia el 85% de las pacientes con EICI que suspenden el fármaco estando en remisión, siguen en remisión hasta el final del embarazo.

En dos estudios más recientes se ha demostrado que los anti-TNF son seguros tanto para la madre como para el feto cuando se mantienen durante todo el embarazo. En un estudio prospectivo con más de 1.000 pacientes (estudio PIANO), se ha demostrado que en las pacientes bajo tratamiento con anti-TNF (IFX, ADA o certolizumab) o tiopurínicos en monoterapia no existe un mayor riesgo de complicaciones ni en el embarazo ni en el recién nacido. Sin embargo, en aquellas que se encontraban bajo tratamiento combinado (inmunosupresor + anti-TNF), sí existía un mayor riesgo de infecciones leves durante los primeros 12 meses de vida del bebé y riesgo de parto pretérmino. Los niños de este estudio se van a seguir prospectivamente durante 4 años para estudiar si el riesgo de infecciones se mantiene elevado.

Por lo tanto, los anti-TNF son globalmente seguros para la madre y para el feto durante el primer y segundo trimestre. A partir del tercer trimestre también parece seguro para la madre y probablemente para

el feto; necesitamos más evidencia para hacer una recomendación formal sobre su continuidad o no durante el tercer trimestre. De momento dicha continuidad se evaluará individualmente en cada paciente, teniendo en cuenta el riesgo aumentado de infecciones en los bebés especialmente de madres que estuvieran bajo tratamiento combinado (inmunosupresor + anti-TNF). De modo que a las pacientes en remisión se les podría retirar el fármaco anti-TNF en el tercer trimestre y a las pacientes que presenten actividad mal controlada se les mantendría hasta el final del embarazo.

El certolizumab es una fracción Fab del anti-TNF que no atraviesa la barrera placentaria por lo que podría administrarse de manera segura durante todo el embarazo. Sin embargo, la experiencia con este fármaco es más limitada.

Antibióticos

- *Metronidazol*: los datos de la literatura son escasos y contradictorios, pero por su potencial efecto mutagénico, se limitará su uso a casos seleccionados, en periodos cortos y fuera del primer trimestre.
- *Ciprofloxacino*: en general se desaconseja, dada su interferencia con la formación del cartílago y esqueleto fetal. En algunos casos de la literatura su uso fuera del primer trimestre y durante periodos cortos no aumenta el riesgo de malformaciones.
- *Rifaximina*: aunque hay poca evidencia en humanos, por su teratogenicidad en animales se desaconseja su uso durante el embarazo.

Antidiarréicos y antiespasmódicos

La loperamida y la codeína parecen fármacos seguros durante el embarazo. Sin embargo el difenoxilato, los antiespasmódicos y anticolinérgicos han demostrado un mayor riesgo de malformaciones. Siempre será preferible un control de la diarrea optimizando la dieta y solo en casos de diarrea no controlable optar por tratamiento farmacológico.

Nutrición artificial

No se han detectado complicaciones con la nutrición enteral ni la parenteral.

Tratamiento quirúrgico

Cualquier intervención quirúrgica durante el embarazo supone un riesgo para el feto y mayor riesgo de aborto, que es mayor cuanto menos avanzada esté la gestación.

En presencia de una complicación (perforación, hemorragia masiva, obstrucción o absceso), la cirugía es inevitable y urgente y deberá realizarse asumiendo los riesgos independientemente del trimestre de gestación. En el resto de situaciones, la actitud a seguir será lo más conservadora posible, retrasando la cirugía hasta después del parto siempre que sea posible. En aquellas pacientes que presentan actividad continua refractaria al tratamiento médico pero limitada, se recomienda una resección reducida o estricturoplastia; posponer la cirugía puede suponer un agravamiento. El análisis retrospectivo y las series de casos indican que la colectomía y la cirugía del intestino delgado son seguras durante el segundo y tercer trimestre, contemplándose siempre el procedimiento menos invasivo.

En embarazos avanzados, pueden surgir complicaciones intraoperatorias mecánicas por el tamaño del útero y el crecimiento fetal. Para evitar complicaciones postoperatorias como el fallo o fuga de sutura, en especial en casos de afectación grave y peritonitis purulentas, es recomendable practicar una anastomosis de protección. Si la afectación intestinal es extensa y el feto es viable, se aconseja practicar cesárea. Cualquier decisión a este respecto requiere el consenso entre el gastroenterólogo, el cirujano, el obstetra y, sobre todo, de la paciente.

Parto

El parto puede producir complicaciones del suelo pélvico en cualquier mujer, aspecto que debemos tener especialmente en cuenta en pacientes con EICI, sobre todo las que presenten enfermedad perianal o CU con intervención pélvica previa. Las situaciones más controvertidas son la existencia de enfermedad perianal, de estomas y reservorios. En la EC, si existe enfermedad perianal activa, o historia previa de enfermedad perianal grave, debe realizarse cesárea profiláctica, evitando así la realización de episiotomía que podría provocar fístulas posteriores a nivel

de la incisión. Si la enfermedad perianal está inactiva y no ha sido grave, puede intentarse parto por vía vaginal, según criterio ginecológico.

En el caso de la CU, en la mayoría de las pacientes el parto podrá realizarse por vía vaginal normal. En las pacientes operadas con un reservorio ileo-anal, la presión en el suelo pélvico se asocia a incontinencia nocturna posterior y aunque el parto vaginal puede ser posible, en ocasiones se opta por programar una cesárea para evitar problemas de continencia, sobre todo en los casos que existe un periné cicatricial y rígido. En el caso de una proctocolectomía con ileostomía, y en el caso de anastomosis ileorrectal, el parto puede ser habitualmente por vía vaginal.

ASPECTOS IMPORTANTES DESPUÉS DEL PARTO

Riesgo de actividad de la enfermedad tras el parto

El 80% de las pacientes con EC y CU se mantienen en remisión durante el periodo postparto, aunque las pacientes con CU presentan un cierto riesgo aumentado de sufrir un brote de actividad en el puerperio. En relación a las pacientes con EC, únicamente las pacientes con enfermedad luminal activa antes del embarazo presentan un mayor riesgo de tener actividad tras el parto. El embarazo no parece suponer un cambio en la evolución posterior de la EICI, al menos significativo.

EICI y lactancia

No se ha observado mayor actividad de la enfermedad en las pacientes que amamantan a sus hijos respecto a las que no. La lactancia materna es deseable para el recién nacido (ya que se trata de la nutrición ideal) y estudios recientes han demostrado su efecto protector sobre el riesgo de desarrollar EICI. La mayoría de los fármacos utilizados en el tratamiento de la EICI pasan a la leche materna, en mayor o menor medida.

- Sulfasalazina y mesalazina: seguros durante la lactancia.
- Corticoides sistémicos: se consideran seguros pero se recomienda separar la toma del fármaco de la lactancia al menos 4 h.
- Corticoides de acción tópica (budesonida y beclometasona): no se dispone de evidencia.

- Metotrexato, talidomida, ciclosporina, metronidazol, ciprofloxacino y rifaximina: contraindicados.
- Tacrólimus: poca evidencia pero en principio se desaconseja su uso.
- Tiopurinas: se detectan en leche (sobre todo 4 h tras la toma), aunque en niveles más bajos que en el plasma y casi indetectables en el bebé. Los niños que han recibido lactancia de madres tratadas con tiopurínicos no tienen más riesgo de infecciones. Probablemente seguros.
- Infliximab y el adalimumab se excretan en cantidades muy pequeñas en la leche materna y probablemente son seguros. Certolizumab: puede continuarse de manera segura durante la lactancia.

Influencia del tratamiento recibido durante el embarazo en los recién nacidos

Existe cierta preocupación sobre si los fármacos usados durante el embarazo, sobre todo los inmunomoduladores/biológicos, afectan a la salud del niño. Los resultados preliminares del más amplio estudio de seguimiento de hijos de madres con EICI, expuestos o no en el embarazo a anti-TNF y/o tiopurínicos, demuestra un incremento en la frecuencia de infecciones en los niños entre los 9 y 12 meses cuyas madres seguían tratamiento combinado con anti-TNF e inmunosupresores. Por otro lado, tampoco tenemos suficiente conocimiento sobre las implicaciones a largo plazo del uso de estos fármacos *in útero* en el desarrollo del sistema inmunológico del recién nacido.

La recomendación respecto a la inmunización en los niños expuestos a anti-TNF intraútero es que pueden recibir la vacunación sistemática, excepto las vacunas con virus vivos, como la del rotavirus y la del BCG, que deberían evitarse durante los primeros seis meses, momento en que los niveles de anti-TNF ya no son detectables en sangre.

En un estudio reciente con 30 pacientes embarazadas se ha observado que los niveles de 6-TGN se correlacionan significativamente con los del feto, y que puede provocar anemia (leve) en hasta el 60% de los recién nacidos, sin ninguna repercusión clínica (Apgar normal) y sin anomalías congénitas. Se necesita más evidencia al respecto.

RECOMENDACIONES

- La mayoría de las mujeres con EICI tendrán un embarazo y parto normales. Los riesgos potenciales son el parto pretérmino y el recién nacido de bajo peso, sobre todo si la concepción se produce con la enfermedad activa. El embarazo debe ser programado, intentando que la concepción se produzca en un periodo de remisión de al menos 3-6 meses.
- En cuanto la paciente sepa que está embarazada, debe ponerse en contacto con el médico que controla su EICI y con el ginecólogo. Las pacientes con EICI moderada-grave bajo tratamiento inmunosupresor, con esteroides o agentes biológicos, las pacientes con enfermedad perianal activa, o portadoras de un reservorio deben ser controladas en un centro terciario por obstetras con experiencia.
- La paciente con EICI embarazada en brote de actividad debe ser tratada de manera contundente con medicación y hospitalización si es necesario, dado que la enfermedad mal controlada es el mayor factor de riesgo para una evolución desfavorable del embarazo.
- La mayoría de fármacos son seguros durante el embarazo y la lactancia. Algunos fármacos deben ser suspendidos al menos 3-6 meses antes de la concepción, siempre bajo control médico. Los salicilatos y los esteroides pueden ser usados sin riesgo significativo. Las tiopurinas deben mantenerse durante el embarazo y son seguras durante el periodo de lactancia. Infliximab y adalimumab se pueden administrar hasta el segundo trimestre con seguridad y retirarlos en el tercer trimestre si la enfermedad está en remisión. El metotrexato y la talidomida nunca deben ser empleados.
- Explicar todas las dudas que tenga la potencial madre será esencial, para que sea partícipe y comparta las decisiones terapéuticas que se tomen.

BIBLIOGRAFÍA

1. Friedman S, Mc Elrath TF, Wolf JL. Management of fertility and pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a practical guide. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19: 2937-48.

2. Huang VW, Habal FM. From conception to delivery: Managing the pregnant inflammatory bowel disease patient. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 3495-506.
3. Barclay AR, Russell RK, Wilson ML, et al. Systematic review: the role of breast feeding in the development of pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr*. 2009; 155: 421-6.
4. Tavernier N, Fumery M, Peyrin-Biroulet L, et al. Systematic review: fertility in nonsurgically treated inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 38: 847-53.
5. Pedersen N, Bortoli A, Duricova R, 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: 501-12.
6. Van der Woude CJ, Kolacek S, Dotan I, et al. European evidenced-based consensus on reproduction in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2010; 4: 493-510.
7. Akbari M, Shah S, Velayos FS, et al. Systematic review and meta-analysis on the effects of thiopurines on birth outcomes from female and male patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19: 15-22.
8. Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF- α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 433-40.
9. Gisbert JP, Chaparro M, Gomollon F. Common misconceptions about 5-aminosalicylates and thiopurines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2011; 17: 3467-78.
10. Zelinkova Z, van der Ent C, Bruin KF, et al. Effects of discontinuing anti-tumor necrosis factor therapy during pregnancy on the course of inflammatory bowel disease and neonatal exposure. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11: 318-21.
11. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 1426-38.
12. Mahadevan U, Martin CF, Dubinsky M, et al. Exposure to anti-TNF α therapy in the third trimester of pregnancy is not associated with increased adverse outcomes: results From the PIANO Registry. *Gastroenterology*. 2014; 146: 5, S-170.
13. Lin K, Martin CF, Dassopoulos T, et al. Pregnancy outcomes amongst mothers with inflammatory bowel disease exposed to systemic corticosteroids: results of the PIANO Registry. *Gastroenterology*. 2014; 146: 5, S-1.
14. Nielsen OH, Maxwell C, Hendel J. IBD medications during pregnancy and lactation. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014; 11: 116-27.

TRATAMIENTO DE LAS MANIFESTACIONES EXTRAIESTINALES MÁS FRECUENTES

E. García Planella, M. Sans Cuffi

INTRODUCCIÓN

Las manifestaciones extraintestinales (MEI) son muy frecuentes en los pacientes afectos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), con una prevalencia que oscila entre el 21-36%. Los órganos afectados con mayor frecuencia son los ojos, la piel, las articulaciones, los riñones, el hígado y la vía biliar. Los pacientes que sufren enfermedad perianal tienen mayor riesgo de sufrir MEI que el resto de pacientes. Asimismo, la presencia de una MEI parece predisponer a la aparición de futuras MEI. La presencia de MEI identifica a los pacientes con un curso más grave de EII.

Las MEI se pueden dividir en dos amplios grupos. En el primero de ellos la MEI corre paralela al curso de la enfermedad. Se incluyen en este grupo algunas formas de artritis periférica, el eritema nodoso, la estomatitis aftosa y la epiescleritis. En el segundo grupo, se incluyen manifestaciones que aparecen con independencia del curso de la enfermedad, como son el pioderma gangrenoso, la uveítis, la espondiloartropatía y la colangitis esclerosante primaria. Recientemente se ha sugerido que el hábito tabáquico aumenta la posibilidad de aparición y empeoramiento de las MEI.

Existe un tercer grupo en el que se incluyen las complicaciones secundarias a anomalías metabólicas o anatómicas, causadas directamente por la enfermedad o su tratamiento. Se incluyen la anemia, la osteoporosis, la amiloidosis y la litiasis renal y biliar.

PATOGÉNESIS DE LAS MANIFESTACIONES EXTRAIESTINALES

La patogénesis de las manifestaciones extraintestinales en la EII no se conoce con exactitud. Se cree que la mucosa de la enfermedad intestinal

subyacente puede producir una respuesta inmune asociada en el lugar donde se desarrolla el proceso inflamatorio extraintestinal.

Existe una predisposición familiar a sufrir MEI (concordancia del 83% entre gemelos) que sugiere una importante influencia de los factores genéticos. Pacientes afectos de EII con positividad para HLA-B27 tienen un mayor riesgo de desarrollar espondilitis anquilosante.

MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Las manifestaciones mucocutáneas se observan en un 15% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), siendo las más frecuentes la estomatitis aftosa, el eritema nodoso (EN) y el pioderma gangrenoso (PG). El diagnóstico de las mismas se establece por criterios clínicos y en menor medida por la exclusión de otros trastornos de la piel por lo que la biopsia puede ser útil en los casos atípicos.

Estomatitis aftosa

Un estudio de cohortes ha establecido una prevalencia del 3,5% en pacientes con CU y del 9,8% en EC; en esta última situación clínica su prevalencia es superior en presencia de actividad inflamatoria. Se caracteriza por la aparición de aftas dolorosas a nivel de la mucosa de la cavidad oral, lengua y labios; con un curso clínico autolimitado (10-14 días). El tratamiento va dirigido a aliviar el dolor e intentar acelerar la curación. El tratamiento tópico con lidocaína es de elección como analgésico. El uso de esteroides tópicos, como la triamcinolona, disminuirá la inflamación y su uso precoz acelerará la curación, sin embargo el uso prolongado puede predisponer a la infección por *Candida*.

Eritema nodoso

Se ha reportado una prevalencia de EN en la EII que oscila entre el 4 y 8%, siendo superior en la EC. Se caracteriza por la aparición de nódulos subcutáneos sobreelevados, dolorosos a la palpación, de color rojo o violeta y de 1-5 cm de diámetro. Afecta con frecuencia a las superficies extensoras de las extremidades, en especial las áreas tibiales anteriores pero ocasionalmente puede afectar al tronco y cara. Generalmente se presenta en períodos de actividad de la EII. El diagnóstico clínico es

suficiente y no es necesaria la biopsia. En el caso de que se practique la biopsia, la histología objetivará una paniculitis focal inespecífica. El diagnóstico diferencial incluye la EC metastásica, que se puede presentar en cualquier localización en forma de nódulos únicos o múltiples, placas, úlceras o pápulas perifoliculares violáceas y cuya histología incluirá granulomas no caseificantes.

En cuanto al tratamiento, dado que el EN sigue un curso paralelo a la actividad de la EII, el tratamiento será el de la EII, siendo generalmente necesarios los esteroides sistémicos. En los casos en que la respuesta no sea óptima o con un patrón de recidivas frecuentes se iniciará tratamiento con azatioprina y/o infliximab, pero es excepcional que dichos tratamientos se indiquen únicamente para el EN.

Pioderma gangrenoso

Su prevalencia es del 0,8% en pacientes con EII y en EC hasta un 2,1% de los pacientes desarrollarán un PG. Su curso puede ser paralelo o independiente al de la EII. Las lesiones pueden precederse de un traumatismo en el lugar en que aparecerán (fenómeno de patergia), aunque puede aparecer en cualquier lugar del cuerpo, incluidos los genitales, las localizaciones más frecuentes son el área pretibial y las zonas periostomía. Inicialmente se caracterizan por la aparición de pápulas o pústulas eritematosas únicas o múltiples, pero la posterior necrosis de la dermis conlleva la aparición de ulceraciones profundas y excavadas que contienen material purulento, que es estéril en el cultivo excepto si se ha producido una sobreinfección.

El diagnóstico es por exclusión; los hallazgos histopatológicos son inespecíficos (necrosis epidérmica, infiltrado inflamatorio mixto, vasculitis linfocítica...). La biopsia es útil para descartar otras lesiones cutáneas.

El PG es la manifestación cutánea más grave por lo que para el tratamiento debemos disponer del asesoramiento del dermatólogo dado que el objetivo terapéutico será alcanzar la curación de forma rápida. En un estudio aleatorizado con infliximab y controlado con placebo (Brooklyn 12), se objetivó que la tasa de respuestas fue superior al 90% cuando

el PG tenía un tiempo evolución inferior a 12 semanas e inferior al 50% cuando era superior a los 3 meses.

Por otra parte, no disponemos de evidencia que indique que la estrategia terapéutica del PG difiera en pacientes con EII o sin ella. Los fármacos con mayor experiencia clínica son los esteroides sistémicos y la ciclosporina, los primeros se consideran el tratamiento de elección, reservando la ciclosporina endovenosa para los casos refractarios o con contraindicación al tratamiento con esteroides. Infliximab ha mostrado su eficacia en pauta de inducción habitual con remisiones superiores al 50%. En cuanto a adalimumab, se han reportado series de casos demostrando su eficacia. No disponemos de ningún estudio que compare la eficacia de los distintos fármacos, por lo que debería plantearse el tratamiento con infliximab cuando no se obtenga una respuesta rápida con esteroides. En los pacientes con PG periestomal, el cierre de la ostomía podría conllevar a una resolución del PG, y la aplicación tópica de tacrolimus podría ser una alternativa.

Síndrome de Sweet

El síndrome de Sweet forma parte de las dermatosis neutrofílicas agudas que incluiría al PG pero que se diferenciaría de él por el aspecto de la lesión, la distribución y las características histológicas. Se presenta con mayor frecuencia en el sexo femenino, en afectación del colon y junto a otras manifestaciones extraintestinales siguiendo un curso paralelo al de la EII. Las lesiones se caracterizan por la aparición de nódulos o pápulas inflamatorias, enrojecidas y dolorosas a la palpación, que generalmente se localizan en extremidades superiores, cara o cuello. El tratamiento de elección son los esteroides sistémicos.

MANIFESTACIONES MUSCULOESQUELÉTICAS

Si incluimos las formas más leves, como las artralgias y mialgias, constituyen sin duda las manifestaciones extraintestinales más frecuentes en los pacientes con EII. Se pueden dividir en dos grupos: manifestaciones osteoarticulares y patología metabólica ósea. Dentro de las manifestaciones osteoarticulares podemos distinguir la artropatía axial y la periférica, con una prevalencia global que oscila entre el 7% y el 25%.

Tabla I. Clasificación de la artritis periférica asociada a EII.**Tipo 1 (Pauciarticular)**

- Afecta a menos de 5 articulaciones
- Crisis agudas, autolimitadas (<10 semanas)
- Curso paralelo a actividad de la EII
- Asociado a otras manifestaciones extraintestinales

Tipo 2 (Poliarticular)

- Afecta a 5 o más articulaciones
- Persiste durante meses o años
- Sigue un curso independiente a la EII
- Se asocia a uveítis pero no a otras manifestaciones extraintestinales

Artropatía periférica

Ocurre en un 5-20% de pacientes afectados de EII, apareciendo con más frecuencia en la enfermedad de Crohn (EC) que en la colitis ulcerosa (CU). El riesgo de desarrollar artropatía periférica se incrementa con la extensión de la enfermedad colónica y con la presencia de complicaciones como abscesos, enfermedad perianal, eritema nodoso, estomatitis, uveítis y pioderma gangrenoso. Generalmente aparece tras el inicio de los síntomas intestinales. La mayoría de crisis de artritis aparecen durante los primeros años de enfermedad, coincidiendo con los brotes, y suelen remitir tras colectomía.

Las artritis periféricas se subclasifican en dos tipos distintos (Tabla I):

- Tipo 1: artritis pauciarticular, afectando a menos de 5 articulaciones de gran tamaño (rodillas, codos, tobillos, muñecas, caderas, hombros). Episodios agudos, autolimitados en aproximadamente 5 semanas. Suele aparecer paralela a un brote de actividad de la EII, y se asocia a una incidencia elevada de eritema nodoso y uveítis.
- Tipo 2: artritis poliarticular, afectando a 5 o más articulaciones de pequeño tamaño. Sintomatología persistente durante meses o años. Su curso es independiente de la actividad de la EII. Se asocia a un incremento del riesgo de uveítis, pero no de eritema nodoso ni otras manifestaciones extraintestinales.

El diagnóstico diferencial debe realizarse con la artritis séptica, la artritis reumatoide y con la patología articular derivada de los efectos secun-

darios a fármacos utilizados para el tratamiento de la EII (retirada de corticoides, osteonecrosis y artropatía inducida por azatioprina).

Artropatía axial

Es menos frecuente que la periférica, observándose en un 3-5% de los pacientes. Su curso es independiente de la actividad de la enfermedad. Se divide en dos subgrupos; la espondilitis anquilosante y la sacroileitis aislada.

Espondilitis anquilosante (EA)

Ocurre en un 5-10% de los pacientes con EII, observándose positividad para HLA-B27 en un 50-70%. Clínicamente se presenta como dolor lumbosacro de inicio agudo, acompañado de rigidez matutina y exacerbación de los síntomas tras periodos de reposo. Los síntomas no se relacionan general mente con la actividad de la EII. El examen físico revela una limitación a la flexión y una reducción en la expansión torácica. El curso es típicamente progresivo, provocando un daño permanente. En casos avanzados, se observa cuadratura de los cuerpos vertebrales, con aparición de sindesmofitos marginales, proliferación ósea y anquilosis.

Sacroileítis aislada

Suele ser asintomática. Sin embargo, con frecuencia se observan cambios en las articulaciones sacroilíacas en la resonancia magnética nuclear (RMN). La sacroileítis, cuando es sintomática, se caracteriza por dolor pélvico durante el reposo que mejora con la movilización. La mayoría de pacientes son HLA B27 negativos y no suelen progresar hacia espondilitis anquilosante.

Diagnóstico. Se basa en la historia clínica y la exploración física. En la práctica clínica, la radiografía simple de pelvis suele ser suficiente para detectar la sacroileítis, aunque la RMN es la técnica más útil para detectar precozmente alteraciones de las articulaciones sacroilíacas. El diagnóstico de la artritis periférica es clínico, no observándose alteraciones en la radiografía.

No se observa asociación con HLA B27 en la artropatía periférica ni en la sacroileítis aislada. Sin embargo, en la espondilitis anquilosante se

observa relación con HLA B27 en un 50-70% de pacientes, lo cual carece de valor diagnóstico.

Tratamiento. La artritis periférica tipo I responde, generalmente, al tratamiento de la enfermedad subyacente, incluyendo esteroides, inmunomoduladores o fármacos anti-TNF. Un estudio prospectivo, abierto, demostró eficacia de infliximab en artritis periférica refractaria a tratamiento con corticoides, tiopurinas o metotrexato.

El fármaco considerado de primera elección para el tratamiento de cualquier forma de artritis relacionada con la EII es la sulfasalazina, aunque no existen estudios que apoyen dicha elección. Otras modalidades de tratamiento incluyen el reposo físico, la fisioterapia y la inyección intraarticular de esteroides. El uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se ha sugerido en múltiples estudios como un probable factor desencadenante de brote de actividad de la enfermedad. Así pues, aunque constituyen un tratamiento adecuado para las manifestaciones osteoarticulares, su uso se ha visto limitado por temor a reactivación de la enfermedad de base. Una historia previa personal de exacerbación relacionada con la ingesta de AINE constituye el mejor indicador de riesgo individual.

El tratamiento de la artropatía axial es similar, con la excepción de que el tratamiento de la EII subyacente no modifica su curso natural. Los AINE constituyen la piedra angular del tratamiento médico. Existen pocos datos sobre el efecto de los corticoides sistémicos. En determinados casos puede ser apropiada la inyección intraarticular de corticoides guiada por RMN.

Sulfasalazina, metotrexato y azatioprina son generalmente ineficaces o tienen una eficacia solo marginal. La seguridad y eficacia de infliximab y adalimumab ha sido bien establecida, habiendo sido aprobados por la FDA como tratamiento de la EA. Estudios recientes han mostrado la eficacia de infliximab en el tratamiento de espondiloartropatías en pacientes con EII, como tratamiento de inducción y de mantenimiento incluso en ausencia de actividad intestinal. Ya que no existe respuesta de la EA al tratamiento convencional de la EII, infliximab se debe considerar como tratamiento en pacientes que asocian EII a EA.

MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS

La episcleritis y la uveítis son las manifestaciones oculares más frecuentes en la EII con una prevalencia del 3-6% tanto en EC como en CU. Siguen un curso paralelo al de la EII y frecuentemente se asocian a manifestaciones articulares o cutáneas. La episcleritis puede ser indolora y se manifiesta como hiperemia de la esclerótica y conjuntiva pero también puede cursar con sensación de quemazón. Su curso es autolimitado y responde al tratamiento con corticoides o analgésicos en colirio junto al tratamiento de la EII subyacente.

La uveítis es menos frecuente pero puede tener consecuencias más graves. En el contexto de una EC frecuentemente es bilateral, de inicio insidioso y de larga evolución. Clínicamente cursa con dolor ocular, visión borrosa, fotofobia y cefalea. La posibilidad de progresión a una pérdida de visión conlleva que se deba remitir al paciente de forma urgente al oftalmólogo. El examen con lámpara de hendidura confirmará el diagnóstico y permitirá diferenciar la uveítis anterior de la posterior. El tratamiento consiste en esteroides tópicos y sistémicos. Los inmunomoduladores y fármacos anti-TNF en casos de fracaso al tratamiento con esteroides puesto que solo disponemos de estudios de casos reportados.

MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES

El simple hallazgo de alteraciones de la biología hepática es muy frecuente en los pacientes con EII. Estos hallazgos pueden producirse en relación al uso de determinados fármacos, al desarrollo de esteatosis hepática o a la existencia concomitante de otras enfermedades de base inmune. Para su diagnóstico se debe seguir el protocolo estándar mediante la práctica de una ecografía hepática y serología para identificar posibles causas autoinmunes e infecciosas específicas. La colangitis esclerosante primaria (CEP) con una prevalencia del 2-4% en CU y el 1-2% en EC se debe sospechar frente una alteración de las pruebas hepáticas a expensas del patrón de colestasis con una ecografía que puede mostrar un patrón anormal de la vía biliar. Si la ecografía es normal y se considera que los efectos secundarios de los fármacos es improbable que sean la causa, así como el resultado del estudio de otras hepatopatías resulta negativo, la prueba diagnóstica es la co-

angiografía por resonancia magnética (CRM) que mostrará el patrón característico de vías biliares irregulares, con zonas de estrechamiento y de dilatación. Si la colangiografía por resonancia es normal, es más seguro y probablemente más efectivo la práctica de una biopsia hepática por el predominio de enfermedad de vías pequeñas que realizar una colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE). La CEP constituye un factor de riesgo para el colangiocarcinoma y el cáncer de colon, siendo por ello recomendable el seguimiento mediante CRM y colonoscopias anuales tras el diagnóstico de CEP. El tratamiento con ácido ursodeoxicólico a dosis de 15-20 mg/kg produce una mejoría de las pruebas de función hepática; sin embargo, estudios recientes han reportado que dosis superiores (30 mg/kg) pudieran reducir el riesgo de cáncer colorrectal.

La CPRE puede ser necesaria para confirmar algunos casos pero es fundamental para el tratamiento de estenosis biliares dominantes. En el caso de insuficiencia hepática avanzada se deberá indicar el trasplante hepático bajo las mismas premisas que para cualquier enfermedad hepática pero incluyendo el prurito intratable, la colangitis bacteriana recurrente y el colangiocarcinoma. El pronóstico postrasplante es bueno, con una supervivencia media del 85% a los 5 años, sin embargo hasta un 25% desarrollan CEP sobre el hígado trasplantado.

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

Anemia

La anemia es la complicación hematológica más común. Múltiples factores contribuyen a su desarrollo.

En este mismo capítulo se describen, más adelante, sus causas y tratamiento (ver pág. 218).

Alteraciones en la cifra de leucocitos y plaquetas

La leucocitosis y la trombocitosis se asocian habitualmente a actividad de la enfermedad. Puede observarse leucopenia y trombopenia como efecto secundario a ciertos fármacos, especialmente inmunosupresores y sulfasalazina.

Enfermedad tromboembólica

La prevalencia de tromboembolismo venoso (TEV) en la EII oscila entre el 1,2% y el 6,7% en los estudios clínicos, pero en un estudio de base poblacional y en otro de casos y controles se reportó que los pacientes con EII tienen un riesgo 3,5 veces superior al de la población general y al de los controles. Constituyen una importante causa de morbilidad y mortalidad, ante su sospecha se debe proceder al diagnóstico y tratamiento de forma urgente. Las trombosis venosas profundas de las piernas y las embolias pulmonares son las manifestaciones tromboembólicas más frecuentes. Los factores de riesgo adquiridos son los más relevantes, y muchas de las alteraciones hemostáticas son paralelas a la actividad inflamatoria. El diagnóstico del TEV se basará en técnicas de imagen (ecografía-Doppler, la gammagrafía de ventilación-perfusión, la tomografía axial computarizada helicoidal) según las guías al respecto.

La hospitalización por cualquier enfermedad aguda se asocia de manera independiente a un aumento de 8 veces el riesgo de TEV, este riesgo puede reducirse mediante una profilaxis anticoagulante con heparina de bajo peso molecular y heparina no fraccionada. En los pacientes con EII hospitalizados presentan una tasa de TEV más alta que los pacientes hospitalizados sin EII. Por todo ello, debe aplicarse anticoagulación profiláctica durante la hospitalización.

MANIFESTACIONES GÉNITO-URINARIAS Y RENALES

Son relativamente frecuentes, de forma que la litiasis renal aparece en un 7-10% de los pacientes con EII. Los cálculos de ácido úrico y oxalato cálcico son los más comunes. Los factores que conllevan la formación de dichos cálculos son múltiples, incluyendo la excreción anómala de uratos, el déficit intestinal de absorción de agua y sodio y la hipercalcemia. Los cálculos de oxalato cálcico se forman secundariamente a la hiperoxaluria asociada a la afectación del íleon distal en la enfermedad de Crohn o a las resecciones ileales. Los pacientes portadores de una ileostomía están más predispuestos a la formación de cálculos de ácido úrico debido a un cierto componente de deshidratación. El manejo de la nefrolitiasis consiste en analgesia, hidratación, alcalinización de la orina para los

cálculos de ácido úrico, litotricia y cirugía. La suplementación con calcio oral (1-2 g/día) puede prevenir el desarrollo de cálculos de oxalato cálcico al incrementar la formación de complejos de oxalato cálcico insolubles, que son excretados en las heces.

La uropatía obstructiva puede ocurrir como consecuencia de la compresión extrínseca del uréter por el proceso inflamatorio intestinal. En dicho caso, la cirugía suele ser el tratamiento de elección.

La enfermedad fistulizante puede conllevar neumaturia o infecciones urinarias de repetición en pacientes con EC. El tratamiento médico con inmunomoduladores o terapia anti-TNF puede conseguir la curación de dichas fístulas. En caso contrario, debe recurrirse a la cirugía.

La amiloidosis secundaria es una complicación grave aunque infrecuente, observada en un 0,9% y 0,07% de enfermos afectados de EC y CU, respectivamente. Por lo general, afecta a la función renal, presentándose como un síndrome nefrótico con insuficiencia renal. El diagnóstico se realiza mediante biopsia rectal, renal o hepática, o la aspiración de un pliegue de grasa. Las opciones de tratamiento incluyen la colchicina y el trasplante renal. La progresión de la amiloidosis se puede frenar con un buen control de la inflamación.

MANIFESTACIONES CARDIOPULMONARES

Son las manifestaciones extraintestinales menos frecuentes pero es probable que ello se deba a que desconocemos su prevalencia real, así en los pacientes con EI hasta un 50% refieren síntomas respiratorios que con frecuencia son leves y que se suelen atribuir al tabaco o no se tienen en cuenta. La afectación pulmonar puede deberse al uso de fármacos causantes de neumonitis como sulfasalazina, mesalazina, metotrexato, pero ante el tratamiento anti-TNF nunca deben ignorarse y se debe descartar una infección oportunista. El tratamiento de la enfermedad respiratoria asociada dependerá del patrón de afectación específico y, por tanto, del manejo del neumólogo. En cuanto a la afectación cardíaca, con una frecuencia menor a la pulmonar y generalmente subclínica, su diagnóstico y tratamiento los establecerá el cardiólogo.

ANEMIA Y OSTEOPOROSIS

La anemia y las alteraciones de la densidad mineral ósea constituyen dos complicaciones frecuentes de la EICI que no son estrictamente manifestaciones extraintestinales aunque sean incluidas, por razones prácticas, en este capítulo.

Anemia. Características y tratamiento

La anemia tiene un gran impacto sobre la calidad de vida. El estudio de la anemia en la EII debe incluir una anamnesis detallada, dirigida a la existencia de síntomas de la propia anemia o complicaciones de la misma (p.e. parestesias en caso de déficit de B12), existencia de pérdidas hemáticas evidentes (rectorragias, melenas, hematuria, metrorragias), antecedentes del paciente (p.e. episodios previos de hemólisis) o consumo de fármacos potencialmente mielotóxicos. La etiología, patogenia y diagnóstico de la anemia en la EII se resumen en la tabla II.

Dado que la EICI es, probablemente, la única enfermedad donde coexisten de forma habitual ferropenia y actividad inflamatoria, el estudio del hierro debe incluir siempre la determinación de la saturación de transferrina, dado que la ferritina sérica, aunque se correlaciona con los depósitos tisulares de hierro, es un reactante de fase aguda y puede hallarse elevado aun existiendo ferropenia. Si bien la causa más común de anemia en la EICI es la ferropenia, ésta puede coexistir o simular una anemia por enfermedad crónica; su distinción es trascendente en cuanto de ello dependerá el tratamiento a instaurar. De forma general, podríamos establecer que la anemia ferropénica cursa con ferritina $< 30 \mu\text{g/L}$ y TfS $< 16\%$, la anemia por enfermedad crónica con ferritina $> 100 \mu\text{g/L}$ y TfS $< 16\%$; en aquellos casos con TfS $< 16\%$ y ferritina entre 30 y $100 \mu\text{g/L}$, debemos interpretar que la causa es mixta. En la tabla III se resume el tratamiento de la anemia en la EII.

En el caso de la anemia ferropénica (la forma más común de anemia en la EICI), la administración de hierro (Fe) puede hacerse por vía oral o e.v. En situación de ferropenia sin anemia no existe consenso sobre la necesidad de iniciar tratamiento, pero deberán siempre tenerse en cuenta la patología concomitante, el curso previo y la situación actual

Tabla II. Etiología, patogenia y diagnóstico de anemia en la EICI.

Causa	Origen	Diagnóstico
<i>Ferropenia</i>	Hemorragia masiva Pérdidas crónicas Disminución absorción (afectación duodenal)	Ferropenia (puede cursar con hiperferritinemia en caso de actividad inflamatoria concomitante. Importante determinar la saturación de transferrina en estos casos). Microcitosis
<i>Enfermedad crónica (déficit funcional de Fe)</i>	Actividad inflamatoria crónica	
<i>Déficit de folatos</i>	Malabsorción Fármacos (salazopirina)	Niveles bajos de folatos Macrocitosis
<i>Déficit vitamina B12</i>	Malabsorción (resección o afectación ileal extensa) Sobrecrecimiento bacteriano	Niveles bajos de cobalamina Macrocitosis
<i>Hemólisis</i>	Anticuerpos calientes IgG Asociada a salazopirina	Coombs positivo Aumento LDH, bilirrubina indirecta y VCM Aumento reticulocitos Disminución haptoglobina
<i>Mielotoxicidad</i>	Fármacos (AZA, metotrexato, salicilatos)	Exclusión otras causas (¿aspirado médula ósea?)

de la EICI, entre otros aspectos. En casos de anemia leve ($Hb > 10$ g/dl) puede utilizarse Fe oral a dosis diarias máximas de 100 mg de hierro elemental (dosis superiores no son absorbidas y pueden limitar la tolerancia). En estas circunstancias, niveles de ferritinemia $> 100 \mu\text{g/L}$ indican depósitos adecuados de hierro. En caso de intolerancia a Fe oral,

Tabla III. Tratamiento de la anemia en la EICI.

Causa	Tratamiento
<i>Ferropenia</i>	Si Hb > 10 g/dl: aporte oral (máx. 100 mg hierro elemental/día). Monitorización mediante ferritinemia. Si Hb < 10 g/dl: Fe endovenoso (cálculo según peso y Hb basal).
<i>Enfermedad crónica (déficit funcional de Fe)</i>	Control de la actividad inflamatoria intestinal + Fe endovenoso. Añadir agentes eritropoyéticos si Hb < 10 g/dl o falta de respuesta.
<i>Déficit de folatos</i>	Ácido fólico oral
<i>Déficit vitamina B12</i>	Cobalamina intramuscular
<i>Hemólisis</i>	Esteroides sistémicos 1-2mg/K/d Inmunosupresores (AZA, CyA,...) Esplenectomía Colectomía
<i>Mielotoxicidad</i>	Retirada o disminución de dosis fármaco responsable

falta de respuesta al mismo o anemia importante (Hb < 10 g/dl), debe optarse por la administración de Fe e.v. De las distintas preparaciones existentes de Fe e.v., destacar que el Fe dextrano es el que produce con mayor frecuencia reacciones anafilácticas (es necesario realizar un test de tolerancia con dosis pequeñas ev antes de iniciar el tratamiento) y que el Fe-gluconato puede dar lugar al llamado *capillary leak syndrome* por sobresaturación de la transferrina en caso de administrarse a diario. En nuestro medio el Fe-sucrosa es muy utilizado (Nenofer®, Feriv®, Normon®). Suele administrarse a la dosis de 200 mg i.v. 2-3 veces por semana hasta la dosis necesaria. En la actualidad el Fe-carboximaltosa permite la administración de dosis mucho mayores de Fe en una sola administración. Ferinjet® está comercializado en viales de 200 y 500 mg, pueden administrarse 2 viales (1 g) en una sola infusión que de ser necesario puede repetirse a la semana.

Es importante calcular la cantidad de Fe a reponer, que variará en función del peso y el grado de anemia; para un cálculo correcto puede utilizarse la siguiente fórmula clásica de Ganzoni:

$$\text{Déficit de hierro (mg)} = \text{peso (kg)} \times [\text{hemoglobina «diana» (g/dl)} - \text{hemoglobina actual (g/dl)}] \times 2,4 + 500$$

La determinación de ferritina sérica no es útil para la monitorización de la eficacia del tratamiento con Fe endovenoso. Ante falta de respuesta a Fe e.v., pueden asociarse agentes eritropoyéticos, generalmente eritropoyetina a la dosis de 150 U/kg que puede administrarse hasta 3 veces/semana.

Osteopenia y osteoporosis

La elevada prevalencia de alteraciones en la densidad mineral ósea (ADMO) que oscila entre el 5-80% en los pacientes con EICI comporta un aumento del riesgo de fracturas óseas. A pesar de la heterogeneidad de los datos disponibles, diferentes estudios longitudinales cifran la pérdida anual de masa ósea a nivel lumbar en alrededor del 3-6%. Los datos más recientes apuntan al propio proceso inflamatorio de la EICI (debido a la acción de citocinas proinflamatorias intestinales sobre el metabolismo óseo) como el principal mecanismo patogénico.

El método de elección para la valoración de la masa ósea es la absorciometría radiográfica de doble energía (DEXA), medida a nivel de columna lumbar y cuello femoral. Según los criterios de la OMS, se define como osteoporosis la densidad ósea (valores T) inferior a -2,5 desviaciones estándar del valor medio de la población del mismo sexo y edad; si este valor se sitúa entre -1,5 y -2,5 desviaciones estándar del valor medio poblacional, se define como osteopenia.

En la tabla IV se especifican las medidas generales para la prevención de las alteraciones del metabolismo óseo.

En cuanto al tratamiento, en el caso de osteopenia se debe insistir en el cumplimiento de las medidas higiénico-dietéticas generales de preven-

Tabla IV. Prevención de las alteraciones del metabolismo óseo.

Medidas generales

- No prescribir dietas de exclusión (especialmente en lo que se refiere a leche y derivados) ni durante los brotes de actividad ni durante los periodos de remisión, a no ser que se constate intolerancia a la lactosa (en cuyo caso puede probarse la tolerancia a otros lácteos).
- Cumplimiento de los requerimientos dietéticos de calcio (1-1,5 g/día).
- Práctica habitual de ejercicio físico.
- Exposición solar adecuada (principal aporte de vitamina D).
- Suspensión del hábito tabáquico.
- Evitar el consumo habitual de alcohol.

Medidas específicas

- Evitar el uso reiterado de esteroides mediante otras alternativas terapéuticas y aplicar de forma estricta los criterios de corticodependencia.
- Asociar siempre calcio (1-1,5 g/día) y vitamina D (800 UI/día) al tratamiento con esteroides.
- Nutrición enteral, ya sea como tratamiento de los brotes de actividad de la EC (de elección en edad pediátrica) o como medida adyuvante en paciente con EICI en brote grave de actividad o con malnutrición asociada.

ción, asegurar el aporte de calcio dietético y, en su defecto, suplementar la dieta con aporte extra.

En caso de osteoporosis, el tratamiento debe individualizarse en cada paciente según una serie variables (edad, antecedente de fracturas, fracturas presentes, entre ellas los aplastamientos vertebrales) y descartadas otras causas de osteoporosis. Será el reumatólogo quien indicará el tratamiento oportuno: bifosfonatos, tratamiento hormonal sustitutivo, etc.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zezos P, Kouklakis G, Saibil F. Inflammatory bowel disease and thromboembolism. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 13863-78.

2. Vavricka SR, Scharl M, Gubler M, Rogler G. Which extraintestinal manifestations of IBD respond to biologics? *Curr Drug Targets*. 2014. [En prensa]
3. Roberts H, Rai SN, Pan J, Rao JM, Keskey RC, Kanaan Z, et al. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease and the influence of smoking. *Digestion*. 2014; 90: 122-9.
4. Van Assche G, Dignass A, Reisnich W, Van der Woude CJ, Sturm A, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohn's Colitis*. 2010; 4: 63-101.
5. Targownik LE, Bernstein CN, Leslie WD. Risk factors and management of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2014; 30: 168-74.
6. Melek J, Sakuraba A. Efficacy and safety of medical therapy for low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12: 32-44
7. Gomollón F, Gisbert JP. Current management of iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: a practical guide. *Drugs*. 2013; 73: 1761-70.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA CRÓNICA INTESTINAL EN LA INFANCIA

J. Martín de Carpi, G. Pujol Muncunill

INTRODUCCIÓN

Alrededor de un tercio de los pacientes con enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EICI) debutan por debajo de los 18 años de edad. Paralelamente a la descripción del aumento de la incidencia global de dicha enfermedad, se ha descrito también un aumento de la misma en niños y adolescentes en diferentes áreas geográficas. En España, en los últimos 14 años, la incidencia de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica (EII-P) se ha triplicado, correspondiendo el aumento más importante a la enfermedad de Crohn (EC).

La EII-P presenta características propias que determinan la necesidad de un diagnóstico preciso. Una de las características más importantes es la repercusión de la enfermedad sobre el crecimiento y el desarrollo puberal de los pacientes, sobre todo en la EC: en un 80% de los pacientes se encuentra una velocidad de crecimiento disminuida en el momento del diagnóstico y en un 20-40% se aprecia afectación en su ganancia ponderal.

El fracaso del crecimiento constituye un marcador de la actividad mantenida de la enfermedad, mientras que la remisión suele acompañarse de una mejoría del estado nutricional y el crecimiento. Debe prestarse especial atención a estos problemas en los pacientes que se encuentran en pleno brote puberal. A los objetivos principales del tratamiento de la EII (inducción de la remisión y mantenimiento de la misma, mejoría de la calidad de vida y minimización de las complicaciones), se tienen que tener en cuenta objetivos específicos en la edad pediátrica:

- Recuperar y mantener un crecimiento adecuado y preservar el desarrollo puberal.
- Minimizar los efectos secundarios de los fármacos a largo plazo.
- Favorecer un correcto desarrollo psicosocial y maduración.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El diagnóstico de la EII-P implica un alto índice de sospecha por parte de todos los niveles de atención pediátrica. El diagnóstico se basa en la combinación de datos clínicos, exploración física, exámenes de laboratorio, técnicas endoscópicas y de imagen.

La sintomatología clínica de presentación es similar a la del adulto en la colitis ulcerosa (CU), pero en la EC pueden faltar los síntomas clásicos. Hay que tener en cuenta que únicamente el 25% de los niños con EC presentan al debut la denominada “triada clásica” (diarrea, dolor abdominal, pérdida de peso). Debe sospecharse la existencia de EII en niños con sintomatología persistente o recurrente caracterizada por dolor abdominal, diarrea crónica o alternante, rectorragia y pérdida de peso, acompañado o no de síntomas constitucionales (fiebre, astenia, hiporexia, disminución de la velocidad de crecimiento...). Las manifestaciones extraintestinales pueden dominar el cuadro clínico durante largo tiempo, incluso antes de la aparición de síntomas digestivos (especialmente en la EC).

Todos estos factores hacen que el retraso en el diagnóstico sea frecuente en la edad pediátrica. Establecer un diagnóstico precoz es prioritario, teniendo en cuenta los efectos adversos que la enfermedad activa puede causar sobre el niño y adolescente.

La prevalencia de enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada (EII_{NC}) es más alta en niños que en adultos (hasta un 30% en algunas series frente un 10% en adultos). A la hora de establecer el diagnóstico de certeza, habrá que tener en cuenta las posibles formas atípicas de la enfermedad, tratando de limitar al máximo el diagnóstico de la EII_{NC}.

Para unificar los criterios diagnósticos en la EII-P y disminuir en lo posible el diagnóstico de EII_{NC}, se establecieron en el año 2005 unas recomendaciones para el estudio de estos pacientes denominadas ‘criterios de Oporto’, que recientemente han sido revisados y completados (junio de 2014):

- Realizar analítica de sangre (hemograma, mínimo dos marcadores de inflamación, albumina, transaminasas y gammaGT).

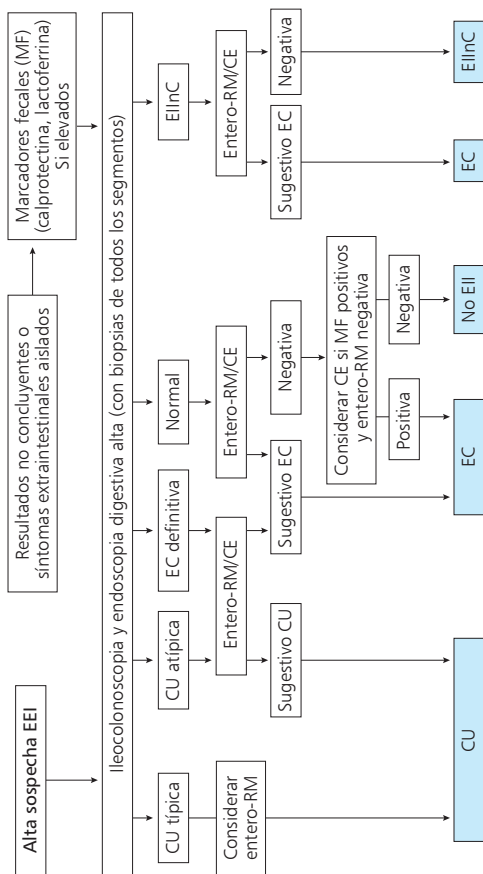
- Considerar la determinación de calprotectina fecal (CF), superior a cualquier marcador sanguíneo para la detección de inflamación intestinal.
- Descartar infecciones entéricas bacterianas (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*) incluyendo toxina para *Clostridium difficile*.
- Evaluar la existencia de una inmunodeficiencia primaria en todos los casos de EII infantil (<2 años de edad).
- Realizar ileocolonoscopia y endoscopia digestiva alta a todos los pacientes.
- Realizar biopsias múltiples de todos los segmentos explorados (2 o más por tramo).
- Realizar prueba de imagen para la valoración del intestino delgado en todos los pacientes con sospecha de EII, a excepción únicamente de aquellos casos de CU típica confirmada por endoscopia y biopsias. La entero resonancia magnética (entero-RM) se considera actualmente la prueba de imagen de elección con esta finalidad (mayor información y no ionizante). La cápsula endoscópica (CE) puede ser una alternativa en pacientes en los que la endoscopia y/o las otras pruebas de imagen no hayan sido diagnósticas o en los que no se haya podido realizar la entero-RM.
- Si bien la ecografía se considera una herramienta útil para el cribado de pacientes con sospecha de EII, debe ser completada por otra técnica más sensible para el estudio del intestino delgado.

En la figura 1 se presenta el algoritmo elaborado a partir de todas las recomendaciones recogidas en la revisión de los criterios de Oporto.

Una vez establecido el diagnóstico definitivo, es recomendable realizar una clasificación fenotípica para definir mejor la localización, gravedad y extensión de la enfermedad. En este sentido y con el objetivo de estandarizar dicha clasificación, en el año 2011 se propuso la clasificación de París (Tabla I), que complementa y modifica en algunos aspectos a la de Montreal.

En la tabla II se sintetizan algunas de las patologías que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la EII-P.

Figura 1. Evaluación del niño y adolescente con sospecha de EII.



Nota: La CU atípica incluye 5 fenotipos recientemente definidos (preservación rectal, ileitis por reflujo, parche cecal en colitis distal, afectación de tramos digestivos altos, afectación transmural en colitis aguda grave). CU: colitis ulcerosa; EC: enfermedad de Crohn; EIIInC: enfermedad inflamatoria intestinal no clasificada; MF: marcadores fecales; CE: cápsula endoscópica. Modificada y traducida de: ESPGHAN Revised Porto Criteria Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents. JPGN. 2014; 58: 795-806.

Tabla I. Clasificaciones de París y Montreal para la EII.

Enfermedad de Crohn	París	Montreal
Edad diagnóstico	A1a: 0 a $\leq$ 10 años y A1b: 10 a $\leq$ 17 años A2: 17-40 años A3: $>$ 40 años	A1: 0-17 años A2: 17-40 años A3: $>$ 40 años
Localización	L1: tercio distal íleon +/- ciego L2: colon L3: ileocólica L4a: afectación alta proximal a Treitz L4b: afectación alta distal a Treitz y proximal al tercio distal de íleon	L1: íleon terminal +/- ciego L2: colon L3: ileocólica L4: afectación alta aislada
Patrón	B1: no estenosante, no penetrante B2: estenosante B3: penetrante B2B3: coexistencia de ambos patrones simultáneamente o en diferentes momentos evolutivos p: afectación perianal	B1: no estenosante, no penetrante B2: estenosante B3: penetrante p: afectación perianal
Crecimiento	G0: no afectación G1: retraso de crecimiento	
Colitis ulcerosa	París	Montreal
Extensión	E1: proctitis ulcerosa E2: colitis izquierda (distal al ángulo esplénico) E3: colitis extensa (distal al ángulo hepático) E4: pancolitis (proximal al ángulo hepático)	E1: proctitis ulcerosa E2: colitis izquierda (distal al ángulo esplénico) E3: colitis extensa (proximal al ángulo esplénico)
Gravedad	S0: no brote grave S1: brote grave (Pediatric Ulcerative Colitis Index $\geq$ 65)	S0: remisión clínica S1: actividad leve S2: actividad moderada S3: actividad grave

Tabla II. Diagnóstico diferencial de la EII-P.**Infecciones intestinales:**

- *Campylobacter*
- *Salmonella*
- *Shigella*
- *Yersinia*
- Amebiasis
- Tuberculosis
- *Clostridium difficile*
- *Giardia lamblia*
- Otras

Inmunodeficiencias primarias:

- Déficit selectivo de IgA
- Agammaglobulinemia ligada al cromosoma X
- Inmunodeficiencia variable común
- Inmunodeficiencia combinada grave
- Enfermedad granulomatosa crónica
- Glucogenosis Ib
- Otras

Vasculitis:

- Púrpura de Schönlein-Henoch
- Síndrome de Behçet
- Panarteritis nudosa
- Granulomatosis de Wegener
- Enfermedad de Churg-Strauss
- Otras

Miscelánea:

- Alergia alimentaria. Colitis alérgica
- Trastornos eosinófilos primarios
- Enfermedad celíaca
- Úlcera solitaria de recto
- Linfoma intestinal
- Trastornos funcionales digestivos
- Hiperplasia linfoide benigna

VALORACIÓN DE LA GRAVEDAD CLÍNICA

Habitualmente, la EII-P presenta una extensión más amplia en su debut y una evolución más grave. Frente a la EC del adulto, en la que predomina la afectación ileocecal y que suele ser estable en cuanto a extensión a lo largo del tiempo, el colon es el tramo más comúnmente afectado en el paciente pediátrico, siendo frecuente además la afectación múltiple y la extensión a lo largo de la evolución. En cuanto a la CU, son más frecuentes las formas de colitis extensas o pancolitis, a diferencia de los casos de adultos en los que predominan las formas distales (proctosigmoiditis y colitis izquierda), y con mayores tasas de fracaso al tratamiento médico y necesidad de colectomía precoz. Los factores predictivos para un peor pronóstico en la EC pediátrica incluyen: úlceras profundas en la endoscopia, enfermedad grave a pesar de la terapia de inducción, enfermedad extensa (panentérica), retraso de crecimiento marcado (z score $> -2,5$), osteoporosis grave, enfermedad penetrante y/o estenosante al debut, y

enfermedad perianal grave. Para la valoración de la gravedad clínica en la EC se utiliza el índice de actividad PCDAI (*Pediatric Crohn Disease Activity Index*) (Tabla III). Paralelamente, en el caso de la CU, existe también un índice específico de actividad de la CU en niños y adolescentes, el PUCAI (*Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index*) (Tabla IV).

Tabla III. Índice de actividad en la enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI).

1. Historia clínica (última semana)			
a. Dolor abdominal:			
Ausente			0
Leve-breve (no interfiere actividad)			5
Moderado-grave (afecta actividad, nocturno)			10
b. Heces:			
0-1 líquida, sin sangre			0
2 semiformes, poca sangre o 2-5 líquidas			5
> 6 líquidas o rectorragia o diarrea nocturna			10
c. Estado general/actividad física:			
Bueno/sin limitaciones			0
Regular/dificultades ocasionales			5
Malo/limitaciones frecuentes			10
2. Laboratorio			
a. Hematocrito (%)			
<10 años:		11-14 años (mujeres):	
> 33	0	> 35	0
28-32	2,5	30-34	2,5
<28	5	<30	5
11-19 años (hombres):		15-19 años (mujeres):	
>34	0	>37	0
29-33	2,5	32-36	2,5
<29	5	<32	5
b. VSG (mm/h):			
<20	0		
20-50	2,5		
>50	5		
c. Albúmina (g/L):			
>3,5	0		
3,1-3,4	5		
<3	10		

.../...

Tabla III. (Continuación) Índice de actividad en la enfermedad de Crohn pediátrica (PCDAI).

3. Exploración:

a. Peso:

Gana/estable o pérdida voluntaria	0
Estable o pérdida	5
Pérdida >10%	10

b. Altura:

Al diagnóstico:

Pérdida < 1 canal	0
Pérdida >1 pero <2 canales	5
Pérdida >2 canales	10

Seguimiento, velocidad de crecimiento:

> -1 SD	0
<-1SD, >-2SD	5
<-2 SD	10

c. Abdomen:

No doloroso, no masa	0
Doloroso o masa sin dolor	5
Doloroso, defensa, masa definida	10

d. Enfermedad perirrectal:

Ausencia o restos asintomáticos	0
1-2 fistulas, drenaje escaso, no dolor	5
Fístula, drenaje, dolor o absceso	10

e. Manifestaciones extraintestinales:

(Fiebre >38,5°C (3 de 7 días), artritis, uveítis...)

Ausencia	0
Uno	5
2 o más	10

Puntuación total. Valoración: ≤ 10: inactiva; 11-30: actividad leve; >30: actividad moderada-grave.

En los últimos años se está dando mucha importancia a la valoración de la actividad inflamatoria intestinal y la curación mucosa de manera no invasiva, utilizando marcadores en heces como la CF. Sin embargo, está por determinar el punto de corte y su papel en el manejo de la EII-P. En referencia a la historia natural, el 46% de niños con EC y el 35% con CU precisan terapia inmunomoduladora dentro de los 12 meses después del

Tabla IV. Índice de actividad en la colitis ulcerosa Pediátrica (PUCAI).

Variable	Puntuación
1. Dolor abdominal:	
No dolor	0
Dolor que puede ser ignorado	5
Dolor que no puede ser ignorado	10
2. Rectorragia:	
Ausente	0
Pequeño sangrado, en <50% de las deposiciones	10
Pequeño sangrado en la mayoría de las deposiciones	20
Sangrado abundante (>50% de las deposiciones)	30
3. Consistencia de la mayor parte de las deposiciones:	
Formes	0
Parcialmente formes	5
Completamente deshechas	10
4. Número de deposiciones en 24 horas:	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
5. Deposiciones nocturnas (cualquier episodio que despierta):	
Ausentes	0
Presentes	10
6. Grado de actividad:	
No limitación de la actividad	0
Limitación ocasional de la actividad	5
Restricción importante de la actividad	10

Suma de PUCAI (0-85): PUCAI <10: remisión, PUCAI 10-34: brote leve; PUCAI 35-64: brote moderado; PUCAI >65: brote grave.

Modificado de Turner D et al. Gastroenterology. 2007; 133: 423-32.

diagnóstico. A los 5 años de evolución, un 25% de niños que debutaron con CU moderada-grave han precisado colectomía, siendo un factor predictivo pronóstico la gravedad del cuadro inicial. En los pacientes con EC, la necesidad de intervención quirúrgica sigue siendo alta (alrededor del 50%

de niños necesitan ser operados en los primeros 4 años de evolución). No está claro si el aumento de complicaciones observado en adultos afectos de EC con debut en edad pediátrica es debido a una mayor agresividad de la enfermedad o al efecto de una mayor duración de la misma.

ASPECTOS PEDIÁTRICOS DIFERENCIALES EN LAS MEDIDAS GENERALES DEL TRATAMIENTO MÉDICO Y NUTRICIONAL

Como consecuencia de la idiosincrasia del paciente pediátrico, las manifestaciones clínicas, el manejo de la enfermedad, las pautas terapéuticas y las repercusiones biopsicosociales difieren de las del adulto. Por ello, es importante que sean tratados en Unidades de Gastroenterología Infantil por personal especialmente sensibilizado, formado en esta patología y constituido como equipo multidisciplinar. Aún así, la mayoría de pautas pediátricas son adaptadas de la evidencia obtenida en los adultos, de estudios pediátricos pequeños y de la experiencia de los gastroenterólogos pediátricos.

En la valoración inicial y seguimiento del paciente con EII-P se debe incluir:

- Evolución del peso (P) y talla (T) del paciente en los meses previos al diagnóstico y durante el seguimiento, al menos cada 3 meses (trasladar los datos a curvas propias del área local del paciente).
- Cálculo de la velocidad de crecimiento.
- Seguimiento del *z-score* de peso y talla. Se calcula usando la siguiente fórmula: $(P \text{ o } T \text{ observada}) - (P \text{ o } T \text{ medida población referencia}) / \text{desviación estándar } (P \text{ o } T) \text{ de la población de referencia}$.
- Valoración semestral del desarrollo puberal (estadio de Tanner).
- Edad ósea y densitometría.
- Calendario vacunal: revisión y puesta al día (véase más adelante).

En el paciente crónico pediátrico siempre hay que intentar minimizar el número de extracciones sanguíneas y pruebas invasivas e ionizantes, adelantándonos a las necesidades futuras (conocer el estado de las serologías, niveles de TPMT). Las pruebas para el cribado de tuberculosis activa (habitualmente la prueba de tuberculina –PPD– o técnicas IGRA), se recomienda realizarlas al debut, para evitar problemas de interpretación que pueden surgir cuando el paciente está bajo tratamiento inmunosupresor.

VACUNAS Y PREVENCIÓN DE INFECCIONES EN LA EII-P

Los pacientes con EII bajo tratamiento inmunosupresor tienen un riesgo superior de infecciones inmunoprevenibles. En lo posible, la inmunización debe ser optimizada antes de iniciar tratamientos inmunosupresores ya que pueden tener posibles repercusiones en su seguridad y eficacia. La malnutrición es un factor igualmente influyente en la respuesta inmunitaria. Se incrementan las infecciones oportunistas y disminuye la respuesta vacunal por la existencia de un defecto secundario en la función fagocítica, una menor producción de citoquinas y anticuerpos, así como una alteración secundaria del sistema del complemento.

En pacientes con EII-P la pauta básica de vacunación es la misma que en pacientes sanos. En caso de no haber podido administrar las vacunas de forma completa según calendario general, se tendrán en cuenta las pautas aceleradas de administración (Tabla V). En pacientes adecuadamente vacunados se debe proceder a administrar dosis de refuerzo en los días previos al inicio de la pauta inmunosupresora (vacunas de

Tabla V. Pauta de vacunación acelerada en niños que van a recibir tratamiento inmunosupresor, no vacunado o con pautas incompletas.

	1ª visita	1 mes	2 meses	6 meses	14 meses
< 7 años	DTPa VPI Hib Hb TV Mc	DTPa VPI Hib TV	DTPa VPI Hib	HB	DTPa VPI
> 7 años	Td VPI HB Hib TV Mc	Td VPI HB	Hib	Td VPI Hb	

VPI: polio inactivada; HB: hepatitis B; Mc: Meningococo C; Hib: Haemophilus influenzae b; TV: triple vírica; DTPa: difteria, tetános y tosferina acelular; Td: difteria, tetános tipo adulto.

microorganismos vivos un mes antes, y 10-14 días para el resto de vacunas). En pacientes que ya están recibiendo tratamiento inmunosupresor, las vacunas con virus/bacterias vivos/atenuados tienen que evitarse en los siguientes casos:

- Tratamiento con corticoides a dosis equivalentes a ≥ 20 mg/d de prednisona o 2 mg/kg/día si pesa menos de 10 kg, durante 2 o más semanas.
- Tratamiento con dosis efectiva de tiopurínicos (hasta 3 meses desde su supresión).
- Tratamiento con metotrexato (hasta 3 meses desde su supresión).
- Tratamiento con anti-TNF α (hasta 3 meses desde su supresión).
- Malnutrición calórico-proteica importante.

Las vacunas no universalmente incluidas en el calendario vacunal (varicela, neumocócica y papilomavirus en niñas) deberían ser ofrecidas a todos los pacientes con EII-P:

- Vacunación frente al virus varicela-zóster (VVZ): vacuna de virus vivos que se administra en niños sin tratamiento inmunomodulador a los 12-18 meses más una dosis de refuerzo con un intervalo mínimo de 1 mes entre ambas dosis. En caso de historia de varicela desconocida o dudosa se debería realizar serología frente a VVZ, confirmando una IgG positiva la infección previa. En pacientes con EII está indicada la inmunización antes del tratamiento inmunosupresor.
- Vacunación frente al neumococo: en menores de 5 años se recomienda la vacuna 13-valente. En pacientes entre 2 y 5 años se realiza un cambio secuencial a 23-valente (polisacárida) y en mayores de 5 años se administra la vacuna polisacárida. El momento ideal de administración de la vacuna polisacárida es al diagnóstico de la EII en pacientes mayores de 5 años o al menos 2 semanas antes de iniciar los inmunomoduladores. Se recomiendan 2 dosis de vacuna. En todos los casos se recomienda la revacunación antineumocócica polisacárida cada 3-5 años si continúa el inmunocompromiso.
- Vacunación frente al virus del papiloma humano (VPH): la vacunación profiláctica está indicada en todas las mujeres con edad superior a 9

años. Si no se ha llevado a cabo dicha vacunación, está indicada su administración preferentemente antes de los 18 años (26 años como límite indicado de forma general). Existen dos tipos de vacunas en el mercado. Al no ser vacunas de virus vivos, son vacunas seguras en las pacientes con EII inmunosuprimidas.

Infecciones oportunistas en la EII-P

Actualmente, la literatura sobre infecciones oportunistas en población pediátrica es escasa. Hay evidencia en población adulta de que la inmunosupresión aumenta el riesgo de infecciones, pero los estudios pediátricos están en sus inicios. En población pediátrica es importante identificar y tratar a los pacientes que presentan inmunodeficiencias y tener en cuenta el estado nutricional ya que la malnutrición aumenta el riesgo de infecciones oportunistas. Las recomendaciones de la ECCO en cuanto a quimioprofilaxis se pueden aplicar en pacientes pediátricos con ajuste de dosis. Desde la ESPGHAN se han establecido una serie de recomendaciones y estrategias para población pediátrica resumidas en la tabla VI.

Tabla VI. Recomendaciones de la ESPGHAN para la prevención de infecciones oportunistas e inmunización.

1. Valorar y corregir el estado nutricional
2. Considerar la NEE como puente a la inmunosupresión
3. Revisar y actualizar el calendario vacunal antes de iniciar inmunosupresión
4. Inmunizar contra sarampión y rubéola (a menos que haya historia previa o serologías positivas)
5. Realizar *screening* para tuberculosis antes de iniciar tratamiento con biológicos
6. Prescribir inmunización anual contra la gripe
7. Dar recomendaciones sobre seguridad alimentaria
8. Conocer los riesgos relacionados con viajes: no utilización de vacunas vivas en pacientes inmunosuprimidos
9. Proveer de toda la información sobre el estado de inmunización en la transición del paciente
10. Adherirse a las recomendaciones de la ECCO en cuanto a prevención, diagnóstico y manejo de las infecciones oportunistas

Fuente: Gigi Veereman-Wauters, Lissy de Ridder, Gábor Veres, et al. *Risk of Infection and Prevention in Pediatric Patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group Commentary. JPGN. 2012; 54: 830-7.*

PAUTAS TERAPÉUTICAS

El arsenal terapéutico del que se dispone para el tratamiento de la EII-P es muy similar al de los adultos, debido en parte a que la evidencia aportada por los ensayos clínicos en niños con EII es escasa. Por tanto, las decisiones terapéuticas se basan habitualmente en una extrapolación del manejo del paciente adulto (véase capítulos 3-8), salvo en el uso de la nutrición enteral como tratamiento primario en la enfermedad de Crohn.

Resaltar unos breves comentarios que pueden significar alguna diferencia en el uso de determinados fármacos y determinadas situaciones en la edad pediátrica.

Nutrición enteral y EII pediátrica

La nutrición enteral (NE) está recomendada, de manera exclusiva como terapia de primera línea para inducir la remisión en niños con fases activas de EC, o bien como soporte nutricional suplementario para conseguir revertir los déficits detectados tanto en EC como en CU. En estos casos el tratamiento tiene que abordarse consiguiendo un control efectivo de la inflamación, usando pautas farmacológicas que limiten el uso de los corticoides y con un correcto soporte nutricional.

La NE exclusiva (NEE), como única fuente alimentaria, ha demostrado en múltiples estudios su eficacia en la inducción de la remisión en la EC pediátrica con actividad leve-moderada. No hay datos concluyentes sobre la eficacia de la NEE en afectación oral aislada o enfermedad perianal. La duración de la NEE es habitualmente de 6-8 semanas (tasas de remisión del 80-90% de los pacientes a su debut y el 50% en las recaídas). La curación mucosa con NEE es significativamente mayor que con el uso de corticoides, así como también es mayor el tiempo en remisión tras el tratamiento nutricional. Respecto a la composición de la fórmula (elemental, semielemental o polimérica) no se encuentran diferencias en cuanto a eficacia. Por razones económicas y de aceptabilidad (mejor palatabilidad), en la práctica clínica se recurre a la fórmula polimérica.

Pauta de administración y aspectos prácticos

1. Requerimientos: deben ajustarse a la edad, sexo, gravedad y repercusión nutricional (vigilar síndrome de realimentación en malnutrición severa). Para el cálculo de las necesidades calóricas se utiliza la fórmula de Schofield (Tabla VII). La mayoría de productos disponibles tienen una densidad calórica entre 0,7 a 1 kcal/ml.
2. Pauta de administración: con el uso de fórmulas poliméricas suele ingerirse la totalidad del volumen por vía oral, repartido en varias tomas al día (4-8 tomas). En algunas ocasiones, puede ser necesaria la administración temporal por sonda nasogástrica en débito continuo (mejor tolerancia), en bolus, o en forma de débito nocturno para completar las necesidades diarias.

Tabla VII. Fórmula de Schofield y cálculo del volumen de NEE.**Cálculo del gasto energético en reposo (GER)**

- | | |
|------------|------------------------------------|
| 1. Niños: | |
| 3-10 años | $GER = 19,59 < p + 130,3T + 414,9$ |
| 10-18 años | $GER = 16,25P + 137,2T + 515,5$ |
| 2. Niñas: | |
| 3-10 años | $GER = 16,969P + 161,8T + 371,2$ |
| 10-18 años | $GER = 8,365P + 465T + 200$ |

GER: kcal/día; P: peso (kg); T: talla (m).

Determinación del volumen diario total de NEE

1. Determinar GER por la fórmula de Schofield
2. Multiplicar por el factor de actividad para obtener el gasto energético total (GET):
 - a. Encamado: 3-10 años: $GER \times 1,5$; 10-18 años: $GER \times 1,3$
 - b. Sedentario: 3-10 años: $GER \times 1,7$; 10-18 años: $GER \times 1,5$
 - c. Activo: 3-10 años: $GER \times 1,8$; 10-18 años: $GER \times 1,7$
3. Multiplicar GET por 1,2 para obtener el requerimiento energético diario (los pacientes con EC requieren un 120% de las RDA para niños sin enfermedad)
4. Convertir a mililitros para obtener el volumen diario de NE (habitualmente 1 ml = 1 kcal)

3. Duración de la fase de inducción: se ha establecido empíricamente en 6-8 semanas de NEE. La mejoría clínica y la respuesta de los marcadores inflamatorios es rápida, siendo la ausencia de respuesta tras un plazo de 2-4 semanas, un criterio adecuado para decidir el fracaso terapéutico.
4. Reintroducción de la dieta normal: tras 6-8 semanas de NEE se iniciará la introducción controlada de la dieta normal. No hay evidencia que sustente la necesidad de una dieta hipo alergénica tras la NEE. La introducción de diferentes grupos de alimentos cada 2-3 días y la reducción gradual de la fórmula en 2-3 semanas suele ser la pauta mejor tolerada por los pacientes, si bien no se ha demostrado que sea más beneficiosa que la supresión brusca de la NEE. Habitualmente se recomienda mantener un mínimo de fórmula enteral en las semanas posteriores a la finalización del periodo de NEE, como suplemento calórico-energético.

Conducta ante recaída tras la NEE

La tasa de recaída a los 12 meses es del 50-90% según las series. No están bien definidos los factores de riesgo para que se produzca una recaída precoz pero probablemente influyen la gravedad de la enfermedad a su debut, la extensión y la localización (EC colónica tiende a recaer más precozmente). Puede efectuarse una segunda pauta de NEE, consiguiéndose hasta un 50% de remisiones. Es recomendable la instauración de un tratamiento de mantenimiento al mismo tiempo que se inicia la NEE. La mayoría de grupos utilizan tiopurínicos de forma combinada.

Mantenimiento de la remisión con NE

Actualmente no existen unas recomendaciones claras para el mantenimiento de la remisión con NE, salvo en el tratamiento del fallo de crecimiento junto a otras estrategias farmacológicas (azatioprina, tratamiento biológico) o como medida exclusiva para mejorar el estado nutricional.

Consideraciones pediátricas a los fármacos usados en la EII

Salicilatos

Los aminosalicilatos orales se recomiendan como tratamiento de primera línea para la inducción de la remisión en la CU activa moderada, y como

mantenimiento inicial, independientemente de que hayan sido necesarias otras terapias de inducción. Las formas tópicas de forma aislada pueden ser eficaces en los casos de colitis distal. Se ha demostrado que el tratamiento combinado con aminosalicilatos orales y tópicos es más efectivo que el tratamiento oral exclusivo. Las dosis habitualmente empleadas de mesalazina son del orden de 50-100 mg/kg/día repartidos en 3 tomas. En niños mayores (por encima de los 10-12 años) se recomienda utilizar, tanto en inducción como en mantenimiento, las mismas dosis máximas que en el adulto. A pesar de haberse comercializado presentaciones de liberación prolongada (multimatrix), no hay estudios en población pediátrica. La forma rectal de 5-ASA se debe utilizar a dosis de 25 mg/kg/día (máx. 1 g/día). La sulfasalazina se utiliza a dosis de 40-70 mg/kg/día (máx. 4 g/día) repartido en 2 dosis. Remarcar las dificultades de administración de los comprimidos de mesalazina (MZN) en los pacientes más jóvenes; la sulfasalazina (SFZ) puede ser administrada más fácilmente en este grupo de pacientes (comprimidos disgregables o en forma de suspensión oral), así como las formas de presentación de mesalazina en gránulos de liberación prolongada.

En EC su uso es controvertido y en general no recomendado. En algunos casos de enfermedad colónica leve se puede plantear como tratamiento suplementario en la fase de inducción.

Corticoesteroides

Los esteroides sistémicos están indicados exclusivamente en la inducción de la remisión en casos de EC o CU de actividad moderada-grave. Su uso tiene que tener en cuenta los efectos secundarios que el paciente puede presentar, sobre todo en lo relativo a su crecimiento. Se recomiendan dosis de 1 mg/kg/día (máximo de 40 mg/día vo o ev) en una única dosis diaria, manteniendo dosis plenas unas 4 semanas. En casos de respuesta no satisfactoria se puede aumentar la dosis de 1,5 mg/kg/día, si bien no se han demostrado beneficios para una dosis de 60 mg/día respecto a la de 40 mg/día. A pesar de la ausencia de consenso sobre la pauta de retirada, habitualmente durará unas 8-10 semanas (Tabla VIII: esquema de retirada de corticoides). La budesonida de liberación ileal se ha propuesto como alternativa a la prednisolona en la inducción de la remisión

Tabla VIII. Esquema de reducción del tratamiento con corticoides en la inducción a la remisión en EC y CU.

Sem 1	Sem 2	Sem 3	Sem 4	Sem 5	Sem 6	Sem 7	Sem 8	Sem 9	Sem 10	Sem 11
40	40	30	30	25	25	20	15	10	5	0
35	35	30	30	25	20	15	15	10	5	0
30	30	30	25	20	15	15	10	10	5	0
25	25	25	20	20	15	15	10	5	5	0
20	20	20	15	15	12,5	10	7,5	5	2,5	0
15	15	15	12,5	10	10	7,5	7,5	5	2,5	0

Fuente: Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of pediatric Ulcerative Colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; 55 (3): 340-61.

en EC moderada (preferentemente de localización ileocecal). Pese a causar menos efectos adversos, también presenta cierto efecto supresor sobre el crecimiento lineal. La dosis habitual es de 9 mg/día (máx. 12 mg/día en las primeras 4 semanas). La retirada del tratamiento se realizará en 10-12 semanas y acompañado de tratamiento concomitante en más del 90% de los casos. Respecto al uso de dipropionato de beclometasona en CU pediátrica, no existe evidencia suficiente en la actualidad de su uso en niños y adolescentes.

En cuanto al tratamiento de mantenimiento de la remisión en la EII-P, no deben emplearse los esteroides en ninguna de sus presentaciones. En aquellos casos córtico-dependientes deberán establecerse estrategias “ahorradoras de esteroides” de manera precoz. El tratamiento corticoideo debe suplementarse con calcio y vitamina D.

Antibióticos

No hay estudios que valoren los antibióticos como tratamiento primario en la EII-P. Están claramente indicados para el tratamiento de abscesos y complicaciones sépticas, así como en situación de sobrecrecimiento bac-

teriano y en enfermedad perianal en EC. Los más usados son metronidazol (10-20 mg/kg/día repartidos en tres dosis) y/o ciprofloxacino (20 mg/kg/día repartidos en 2 dosis) con las mismas indicaciones que en adultos. La azitromicina y la rifaximina son fármacos que por sus características podrían ser útiles en la EC luminal leve-moderada, si bien la experiencia comunicada es muy limitada. No hay evidencia para recomendar el uso de antibióticos frente a micobacterias.

Tiopurinas

Es frecuente su utilización para el mantenimiento de la remisión en EC y CU moderadas-graves. En base a estudios previos, se considera que su empleo precoz podría tener un impacto a largo plazo sobre la evolución natural de la enfermedad, reduciendo la dependencia de los corticosteroideos de manera significativa, y probablemente disminuyendo las hospitalizaciones, aunque en la actualidad faltan datos a largo plazo. Existe una clara tendencia a su uso precoz en niños con EC, ya sea de forma concomitante con la NEE o con los corticoides. Se recomiendan dosis de 2-3 mg/kg/día de azatioprina o 1-1,5 mg/kg/día de 6-mercaptopurina.

Fármacos contra el factor de necrosis tumoral

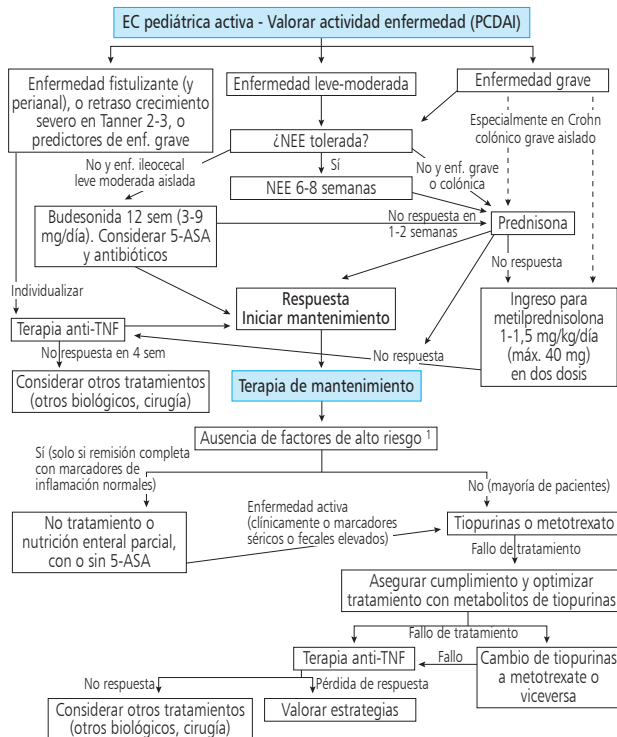
Dentro de este grupo existen 2 fármacos aprobados para uso en población pediátrica (>6 años). El uso de cualquier anti-TNF en situaciones clínicas diferentes se realizará bajo la indicación de uso compasivo.

Infliximab (IFX): actualmente tiene indicación pediátrica en EC activa grave y CU activa grave en niños de 6-17 años con respuesta inadecuada a la terapia convencional (incluyendo tratamiento nutricional, esteroides e inmunosupresores), o que presentan intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias. El estudio pediátrico REACH, publicado en 2007, demostró que la respuesta a IFX en niños con EC era similar a la de los adultos, obteniéndose cifras superiores al 80% de respuesta tras las tres dosis de inducción. Recientes estudios han demostrado, asimismo, la eficacia de IFX en el tratamiento de la CU pediátrica moderada-grave, con tasas de respuesta del 73,3% a las ocho semanas del tratamiento en pacientes que no habían respondido a tratamiento convencional. Tanto en EC como en CU, se apunta la posibilidad de

una mayor respuesta en fases precoces de la enfermedad. La pauta de administración de IFX en edad pediátrica es la misma que en adultos: dosis de 5 mg/kg en perfusión ev a las 0-2-6 semanas, seguidas de dosis de mantenimiento estándar posteriores cada 8 semanas. En casos de pérdida secundaria de respuesta se recomienda intensificar el tratamiento reduciendo el intervalo inter-dosis o aumentando las dosis. El uso de la determinación de los niveles circulantes de fármaco y de auto-anticuerpos dirigidos contra el mismo a la hora de guiar la estrategia más adecuada en dichas situaciones, está escasamente estudiado en la edad pediátrica.

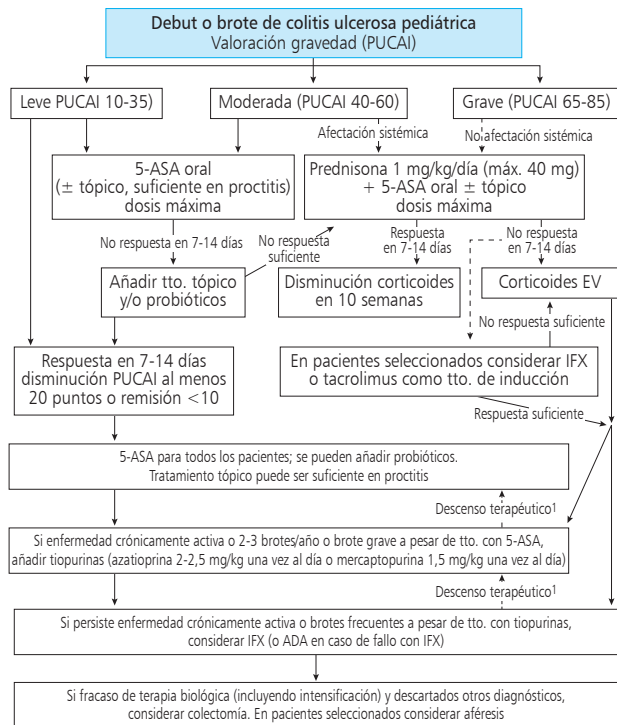
Por su parte, *adalimumab* (ADA) está actualmente aprobado para la EC pediátrica en los mismos supuestos que el IFX. El estudio IMAGINE evaluó de forma prospectiva la eficacia y la seguridad de dos regímenes de mantenimiento con ADA en 192 pacientes pediátricos con EC moderada-grave (PCDAI > 30). A las 4 semanas el 82,4% de los pacientes había respondido y el 27,7% estaba en remisión clínica. A las 52 semanas, el 33,3% de los tratados con dosis altas [40 mg cada 2 semanas (peso $\geq$ 40 kg) o 20 mg cada 2 semanas (peso < 40 kg)] estaban en remisión, frente al 23,2% en el grupo que recibió dosis bajas [(20 mg cada 2 semanas (peso $\geq$ 40 kg) o 10 mg cada 2 semanas (peso < 40 kg)]. Las tasas más altas de remisión clínica a las 26 y 52 semanas se obtuvieron en los pacientes *naïve* a agentes biológicos y que habían recibido dosis altas del fármaco. La pauta de administración en edad pediátrica es, para aquellos con peso < 40 kg, inducción con 40 mg en la semana 0 seguido de 20 mg en la semana 2. En caso de necesitar respuesta rápida se puede cambiar la posología a 80 mg en la semana 0 seguido de 40 mg en la semana 2. La dosis de mantenimiento recomendada es de 20 mg cada 2 semanas. Para aquellos pacientes con peso > 40 kg la inducción se realizará con 80 mg en la semana 0 (con posibilidad de doblar dosis a 160 mg), seguido de 40 mg en la semana 2 (u 80 en caso de necesidad de respuesta rápida). La dosis de mantenimiento recomendada en este caso es de 40 mg cada 2 semanas.

En las figuras 2 y 3 se muestran los algoritmos de tratamiento en la EC y en la CU pediátrica, respectivamente.

Figura 2. Tratamiento en EC pediátrica.


Nota: ¹Pacientes de alto riesgo: enfermedad perianal, retraso de crecimiento grave, úlceras profundas en la endoscopia o enfermedad extensa (incluyendo afectación GI alta y/o intestino delgado proximal) o necesidad de corticoides al diagnóstico.

Modificada y traducida de: Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2014.

Figura 3. Tratamiento en CU pediátrica.

Nota: ¹Si IFX se ha utilizado en pacientes naïve para tiopurínicos, se pueden añadir y parar IFX tras 4-8 meses de tratamiento combinado si remisión completa. Tratamiento de mantenimiento con 5-ASA en casos muy seleccionados: si 5-ASA no ha fallado previamente y tras periodo prolongado de remisión completa.

Modificada y traducida de: Management of Pediatric Ulcerative Colitis: Joint ECCO and ESPGHAN Evidence-based Consensus Guidelines. JPGN. 2012; 55: 340-61.

OPTIMIZACIÓN DE LA CIRUGÍA EN LA EEI-P

La elección del momento adecuado para realizar una intervención quirúrgica en la EEI-P es muy importante. La tendencia actual es a no dejar el planteamiento quirúrgico únicamente como último recurso, sino encajarlo en situaciones de enfermedad refractaria a distintos tratamientos cuyo mal control puede conllevar complicaciones importantes con compromiso del crecimiento y desarrollo del paciente, siempre que pueda llevarse a cabo una resección limitada sin compromiso funcional importante. En este sentido se incluirían la resección quirúrgica segmentaria en casos de EC ileocecal refractaria al tratamiento y la colectomía en casos de CU córtico-dependiente o córtico-refractaria en los cuales los tratamientos se acompañen de importantes afectos adversos y mala calidad de vida. Las nuevas técnicas laparoscópicas pueden disminuir la aparición de algunas complicaciones y reducir el tiempo de ingreso hospitalario.

ABORDAJE GLOBAL DEL PACIENTE CON EEI-P: ASPECTOS PSICOSOCIALES Y FAMILIARES. CALIDAD DE VIDA

Vivir con una enfermedad crónica, como la EEI, es un desafío que implica un proceso de adaptación para el paciente y su familia. En el adulto existe un cuestionario validado en español para pacientes con EEI (*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*, IBDQ), en población pediátrica también existe uno específico, el IMPACT III. El paciente con EEI-P debe ser tratado bajo un abordaje global; lo ideal debería ser integrar este cuidado dentro de una Unidad Funcional multidisciplinar con la participación de: pediatra general, gastroenterólogo pediátrico, enfermería especializada, dietistas, cirujanos pediátricos, servicios sociales... para poder ofrecer al enfermo y su familia un apoyo adecuado en todos los aspectos.

TRANSICIÓN DEL PACIENTE PEDIÁTRICO A UNA UNIDAD DE ADULTOS

En los últimos años se está prestando mucha atención a los procesos de transición del paciente pediátrico hacia los cuidados de adultos. El objetivo fundamental debería ser conseguir una atención continuada del paciente adolescente y adulto joven adaptada en cada momento a las características físicas, emocionales y sociales del individuo. Es un proceso progresivo de adaptación por parte del paciente a una serie de nuevas

situaciones, por lo que el momento en que se realiza dicha transición debe ser establecido con flexibilidad y en un momento de estabilidad de la enfermedad de base, preferentemente en situación clínica de remisión y en ausencia de cambios terapéuticos importantes.

Para tratar de facilitar el proceso y crear las condiciones adecuadas para un programa de transición en EII, la *North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition* (NASPGHAN) estableció en 2002 una serie de recomendaciones y objetivos, haciendo hincapié en la flexibilidad del proceso. En el 2011 se publicaron también en Estados Unidos, unas nuevas guías clínicas sobre transición en EII con recomendaciones prácticas (Tabla IX).

Tabla IX. Recomendaciones para el gastroenterólogo pediátrico y de adultos y habilidades del paciente en un programa de transición.

Recomendaciones para el pediatra gastroenterólogo:

- Concienciación de que la transición es un proceso dinámico que debería comenzar ya en el momento del diagnóstico
- Preguntar al paciente y a su familia las expectativas que tienen del proceso de transición
- Aportar al paciente información sobre la enfermedad y el plan de tratamiento, tanto de forma oral como escrita
- Dar la oportunidad al paciente, cuando se considere apropiado según el grado de madurez, de ser visitado en solitario, al menos parte de la consulta
- Crear un plan escrito de transición de manera conjunta con el paciente y su familia, revisable de manera anual
- Remarcar las diferencias entre los cuidados pediátricos y de los del adulto en el momento en que surgen las situaciones

Recomendaciones para el gastroenterólogo de adultos:

- Tener en cuenta que el paciente pediátrico que acude a un servicio de adultos por primera vez puede no ser consciente de las diferencias entre ambos sistemas
- Colaborar con el gastroenterólogo pediátrico con anterioridad al momento de la transferencia (consultas compartidas de transición, sesiones clínicas informativas...)
- Anticiparse a las preguntas de los pacientes sobre la enfermedad inflamatoria intestinal, los planes de tratamiento y su impacto sobre la imagen corporal, la salud sexual, etc.
- Educar al paciente en el conocimiento del sistema de salud del adulto
- Contemplar una posible mayor duración de las visitas en los primeros momentos del proceso

.../...

Tabla IX. (Continuación) Recomendaciones para el gastroenterólogo pediátrico y de adultos y habilidades del paciente en un programa de transición.

- Aceptar la posibilidad de que los padres puedan querer continuar teniendo un papel importante en el cuidado de su hijo. Pese a a que el objetivo es que el paciente alcance la autonomía y la responsabilidad, hay que tener en cuenta que el proceso puede ser gradual

Conocimientos y habilidades del adolescente:

- Conocer el diagnóstico (EC, CU, EInC)
- Conocer la localización anatómica de la enfermedad
- Conocer las manifestaciones extraintestinales
- Año del diagnóstico y nombre del centro y de los profesionales que han estado implicados en su seguimiento
- Fechas de los ingresos hospitalarios, motivos y acontecimientos remarcables durante ellos
- Fecha de cirugía y tipo de intervención
- Complicaciones de la enfermedad o de los tratamientos (fístulas, abscesos, infecciones oportunistas, pancreatitis, citopenia...)
- Nombre y dosis de las medicaciones actuales y anteriores
- Capacidad para solicitar citas para análisis y saber cómo contactar para conocer resultados
- Capacidad para ponerse en contacto con su médico responsable en caso de recaída de su enfermedad
- Capacidad para ponerse en contacto con el personal sanitario para solicitar recetas
- Capacidad para solicitar y gestionar sus citas en la consulta y recordar acudir en la fecha fijada
- Comprender qué medicaciones pueden ser nocivas durante el embarazo y ser capaz de comentar con su facultativo cuestiones relacionadas con la contracepción y la planificación familiar

BIBLIOGRAFÍA

1. Martín-de-Carpi J, Rodríguez A, Ramos E, et al. Increasing incidence of pediatric Inflammatory Bowel Disease in Spain (1996-2009): the SPIRIT registry". *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19: 73-80.
2. Levine A, Koletzko S, Turner D, et al. ESPGHAN Revised Porto Criteria diagnosis of Inflammatory Bowel Disease in children and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58: 795-806.
3. Turner D, Hyams JS, Markowitz J, et al. Appraisal of the pediatric ulcerative colitis activity index (PUCAI). *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 1218-23.
4. Veereman-Wauters G, de Ridder L, Veres G, et al. Risk of infection and prevention in pediatric patients with IBD: ESPGHAN IBD Porto Group Commentary. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 54: 830-7.

5. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis* (2014) <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.04.005> /(En prensa).
6. Turner D, Levine A, Escher JC, et al. Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55: 340-61.
7. Otley A, Leleiko N, Langton C, et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012; 55: 200-4.
8. Levine A, Turner D. Combined azithromycin and metronidazole therapy is effective in inducing remission in pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis.* 2011; 5: 222-6.
9. 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.
10. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, et al. REACH Study Group. Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology.* 2007; 132: 863-73.
11. Hyams JS, Damaraju L, Blank M, et al. Induction and maintenance therapy with infliximab for children with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10: 391-9.
12. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, et al. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology.* 2012; 143: 365-74.
13. Leung Y, Heyman MB, Mahadevan U. Transitioning the adolescent inflammatory bowel disease patient: guidelines for the adult and pediatric gastroenterologist. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17: 2169-73.

ERRORES MÁS FRECUENTES EN EL MANEJO DE PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA Y ENFERMEDAD DE CROHN

J. Pérez Gisbert, M. Chaparro Sánchez

INTRODUCCIÓN

El objetivo del presente capítulo es revisar los errores frecuentes en el manejo del paciente con EII. Nuestra aproximación al problema consistirá en enunciar un error que se observa frecuentemente –en la práctica clínica– en el manejo del paciente con EII, para posteriormente revisar la evidencia científica que disponemos al respecto y, finalmente, proponer la actitud más adecuada.

INFECCIONES INTESTINALES

Al ingresar a un paciente previamente diagnosticado de EII que presenta rectorragia no es necesario realizar coprocultivos, pues es evidente que se trata de un brote de su enfermedad

Las infecciones intestinales pueden simular las manifestaciones clínicas, e incluso endoscópicas, de la EII. Diversos agentes infecciosos pueden causar una sobreinfección en pacientes con EII capaz de desencadenar una recidiva o agravar un brote de la enfermedad inflamatoria. Por ello, en todo paciente que ingresa por un presunto brote de EII deberán excluirse las causas infecciosas de diarrea. Aunque el diagnóstico de EII sea previamente conocido, es recomendable solicitar coprocultivos para descartar una posible infección por *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* o *E. coli*. Aunque puede ser difícil –o incluso imposible– diferenciar entre brote de EII y diarrea enteroinvasiva, no se debe demorar el tratamiento con esteroides a la espera del resultado de los coprocultivos (que puede retrasarse varios días) en un paciente con el diagnóstico previo establecido de EII o con una sospecha muy fundamentada de esta enfermedad.

*La infección por *Clostridium difficile* únicamente debe tenerse en consideración en aquellos pacientes con EII que han recibido antibióticos recientemente*

La infección por *Clostridium difficile* se ha asociado con las exacerbaciones de la EII. La indicación de estudiar rutinariamente la presencia de dicha infección no está establecida. El método diagnóstico de elección, tanto en los pacientes sin EII como en aquellos que sufren esta enfermedad, es la determinación de la toxina de *Clostridium difficile* en heces. Algunos autores recomiendan realizar esta prueba únicamente si el paciente ha recibido tratamiento antibiótico o ha estado hospitalizado recientemente, o cuando no exista una respuesta adecuada a la terapia habitual. Otros autores consideran que el estudio de la toxina de *Clostridium difficile* en heces debe solicitarse sistemáticamente, en todo paciente que ingresa por un brote grave de EII, independientemente de que haya recibido o no tratamiento antibiótico previamente. Un argumento a favor de esta última estrategia es la demostración de episodios de colitis pseudomembranosa en ausencia de tratamiento reciente con antibióticos. Además, el paciente no siempre recuerda con precisión si ha tomado antibióticos, particularmente si esto ha ocurrido, como puede ser el caso, varias semanas antes de producirse el cuadro de colitis.

VACUNAS

En los pacientes con EII no es necesario valorar rutinariamente la necesidad de vacunación en el momento del diagnóstico

Los pacientes con EII tienen altas probabilidades de recibir tratamiento inmunosupresor en algún momento durante su evolución y, por tanto, deben ser considerados un grupo de riesgo para las infecciones oportunistas. Por ello se recomienda evaluar su estado inmunológico al diagnóstico de la enfermedad y administrar las vacunas apropiadas para evitar las infecciones prevenibles. Recientemente se ha publicado un documento de consenso sobre las infecciones oportunistas en pacientes con EII. En el capítulo de Vacunas (capítulo 17) se da toda la información condensada sobre este tema.

TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS RADIOLÓGICAS Y ENDOSCÓPICAS

La radiografía simple de abdomen no aporta información de interés en los pacientes con EII grave, por lo que puede obviarse

Al contrario, en todo paciente que es valorado por un brote grave de EII debería realizarse una radiografía simple de abdomen. Es esta la prueba

más sencilla, barata y rápida para valorar inicialmente a los pacientes con EI. En los pacientes con enfermedad de Crohn (EC), esta prueba puede proporcionarnos información sobre la posible existencia de complicaciones como la obstrucción intestinal o un absceso abdominal. Por su parte, en la colitis ulcerosa (CU) la radiografía simple de abdomen es fundamental para descartar la presencia de un megacolon (dilatación > 6 cm en la radiografía realizada en decúbito supino). Además, la visualización de aire en el intestino delgado (neumatización de 3 o más asas intestinales), debido a la existencia de cierto grado de íleo paralítico, ha sido descrita como un signo de mal pronóstico en la CU. Otros datos, como la valoración del espacio situado entre el gas intragástrico y el gas del colon transversal, nos pueden orientar acerca del grosor de la pared cólica, siendo este espacio mayor cuanto más grave es la afectación del colon. En raras ocasiones es posible detectar la presencia de gas intramural, localizado dentro de la pared del colon, lo que es consecuencia de la ulceración extensa de la mucosa y representa, por tanto, un signo de gravedad que puede preceder a la perforación cólica.

ABSCESOS ABDOMINALES

El método de drenaje de elección de un absceso abdominal en los pacientes con EC es el quirúrgico

Actualmente se considera que la vía de drenaje de primera elección es la **percutánea, guiada por ecografía o tomografía computarizada**. El drenaje quirúrgico debería reservarse para aquellos casos en los que el absceso no sea susceptible de drenaje percutáneo (por ser inaccesible, multilocular o mal definido) o cuando este fracase. Aunque es relativamente frecuente que la intervención quirúrgica sea finalmente necesaria en los pacientes que han presentado un absceso abdominal, el drenaje percutáneo inicial hará que la cirugía posterior, en caso de que sea necesaria, se realice electivamente y en mejores condiciones.

En un paciente con un absceso abdominal nunca se deben administrar esteroides, aunque exista actividad de la EC, ya que estos facilitan la diseminación de la infección

Esta recomendación, ampliamente extendida, no tiene realmente una base científica. Al contrario, algún estudio ha demostrado que el tratamiento

esteroides no se asocia a una mayor incidencia de complicaciones en los pacientes que sufren un absceso abdominal. Sí es cierto, no obstante, que los esteroides pueden enmascarar los síntomas propios de la infección (como p. ej., la fiebre) o del proceso séptico subyacente (p. ej., irritación peritoneal por absceso o perforación intestinal), por lo que, en este contexto, la valoración clínica debe ser extremadamente cuidadosa y basarse en datos objetivos: analítica, ecografía y tomografía computarizada. Finalmente, estos fármacos no tienen efecto alguno sobre la fístula o el absceso en sí, por lo que deben reservarse para tratar la inflamación en aquellos pacientes que presenten actividad luminal de la EC. Evidentemente, e independientemente de que se administren o no esteroides, se deberá indicar tratamiento antibiótico y drenar correctamente el absceso.

ESTENOSIS INTESTINAL

El tratamiento de las estenosis ileales, especialmente las anastomóticas, que no responden al tratamiento médico es siempre quirúrgico

Algunas estenosis intestinales son susceptibles de dilatación mediante un balón hidroneumático con control radiológico o por vía endoscópica, y estos tratamientos son especialmente valiosos en aquellos casos con riesgo de “intestino corto”. La mayoría de las estenosis en las que la dilatación puede ser una alternativa real son las secundarias a recurrencias anastomóticas tras una cirugía de resección, especialmente si la estenosis tiene escasa longitud. Aunque por el momento se desconoce la duración a largo plazo de los efectos beneficiosos de este tratamiento, se ha descrito la ausencia de síntomas de obstrucción al menos uno o dos años después de la dilatación inicial en más de la mitad de los pacientes. Aquellas estenosis con signos de inflamación activa asociada, como un marcado edema y úlceras serpiginosas, con frecuencia recurren unos meses después de la dilatación. Esta observación sugiere que son las estenosis fundamentalmente fibróticas, en contraposición a las inflamatorias, las mejores candidatas a la dilatación neumática y que en el caso de existir signos de inflamación es necesario asociar a la dilatación un tratamiento médico eficaz. Recientemente se ha sugerido que en casos muy seleccionados se podrían colocar transitoriamente prótesis por vía endoscópica, si bien la tasa de migración de estas es considerable.

La única opción efectiva de tratamiento quirúrgico de las estenosis intestinales de la EC es la resección intestinal

No siempre es necesaria la resección intestinal para solucionar quirúrgicamente una estenosis intestinal. Así, mediante la técnica denominada estricturoplastia (también conocida como estenoplastia, enteroplastia o estenosisplastia), se consigue incrementar el calibre de la luz intestinal sin necesidad de proceder a resecciones. Se han descrito diferentes procedimientos de estricturoplastia, siendo el más extendido aquel que consiste en abrir longitudinalmente el segmento estenosado para posteriormente cerrarlo de modo transversal, y que se conoce como técnica de Heineke-Mikulicz.

MEGACOLON TÓXICO

El diagnóstico de megacolon tóxico se basa exclusivamente en la demostración radiológica de dilatación cólica

La radiografía simple de abdomen es la técnica radiológica más útil para el diagnóstico de megacolon tóxico. En ella, el colon transverso o el derecho suele ser el más dilatado, siendo necesario que alcance los 6 cm de diámetro para poder diagnosticar un megacolon tóxico. No obstante, el diagnóstico de megacolon tóxico se basa en la coincidencia de dilatación cólica con manifestaciones clínicas de toxicidad sistémica. Por tanto, el mero hallazgo radiológico de una dilatación cólica no constituye un criterio diagnóstico definitivo. Se debería considerar la existencia de esta complicación cuando se demuestre una dilatación cólica (≥ 6 cm) en un paciente con criterios de CU grave, definida esta última según la clasificación de Montreal como aquella con seis o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, taquicardia, anemia y aumento de la velocidad de sedimentación globular.

Las manifestaciones clínicas del megacolon tóxico son muy características, por lo que habitualmente su diagnóstico es sencillo

No siempre es sencillo el diagnóstico del megacolon tóxico. Aunque la aparición de diarrea inicial es prácticamente invariable, posteriormente esta puede estar disminuida –incluso puede existir estreñimiento–, probablemente debido a la pérdida de función motora del colon (lo que se conoce como “falsa mejoría”). Acorde con ello, en la exploración

física suele demostrarse una disminución o desaparición de los ruidos intestinales y un incremento del timpanismo abdominal. Por último, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que el tratamiento esteroideo pueda enmascarar los síntomas y los signos propios del megacolon tóxico, haciendo aún más difícil su diagnóstico precoz. Por todo ello, es obligado practicar inicialmente una radiografía simple de abdomen en todo paciente con un brote grave de EII y posteriormente con frecuencia (p. ej. cada 24 o 48 horas) durante el seguimiento del brote.

NUTRICIÓN

Los pacientes que ingresan por un brote de EII se benefician de la dieta absoluta durante los primeros días, ya que ello disminuye la actividad de la enfermedad. La vía de administración de suplementos nutricionales debe ser parenteral, porque es más efectiva y mejor tolerada

La malnutrición energético-proteica se asocia con frecuencia a la EII en fase de actividad. Los pacientes que ingresan por un brote grave a menudo están desnutridos, presentan un estado catabólico y, además, deberán estar forzosamente en ayunas para la realización de las frecuentes pruebas a las que son sometidos. Por otra parte, ni la dieta absoluta ni la nutrición parenteral total han demostrado ser efectivas en el tratamiento de la EII. Además, la nutrición enteral es más fisiológica y carece de las complicaciones asociadas a la nutrición parenteral, como la infección del catéter de infusión o los diversos problemas metabólicos. En resumen, mantener al paciente con EII (aunque esta sea grave) a dieta absoluta con la intención de alcanzar el “reposo intestinal” no solo no es beneficioso para el enfermo, sino que incrementa su estado de desnutrición y puede ser pernicioso. Solo en casos de EII complicada con obstrucción intestinal, hemorragia masiva, megacolon tóxico o sospecha de perforación, se deberá plantear el ayuno y la nutrición parenteral total.

FENÓMENOS TROMBOEMBÓLICOS

En los pacientes con CU que ingresan no está indicada la profilaxis de fenómenos tromboembólicos, ya que habitualmente son jóvenes (y, por tanto, de bajo riesgo) y presentan rectorragia (que podría empeorar con la anticoagulación)

La extensión y gravedad de la afectación intestinal guarda relación con la aparición de las complicaciones tromboembólicas, y estas coinciden con frecuencia con los episodios de actividad de la EI. El encamamiento inherente (demasiado a menudo) al ingreso hospitalario de estos pacientes graves, la infección, la colocación de catéteres venosos, la realización de procedimientos agresivos o la cirugía, favorecen aún más la aparición de estas complicaciones. Se recomienda realizar profilaxis con heparina de bajo peso molecular rutinariamente en todos los pacientes que ingresan por un brote, ya sea de EC o de CU. Así, aunque esta última enfermedad se manifiesta casi invariablemente por rectorragia, también parece recomendable instaurar en ella tratamiento profiláctico con heparina de bajo peso molecular.

5-AMINOSALICILATOS (5-ASA)

El tratamiento tópico con 5-ASA no tiene sentido en el paciente que ingresa por un brote grave de CU, pues no añade nada al tratamiento con esteroides i.v.

En el paciente con CU que ingresa por un brote grave se pautará, en todos los casos, tratamiento con esteroides i.v. No obstante, en aquellos pacientes con síntomas rectales predominantes se ha recomendado añadir tratamiento tópico con 5-ASA (p. ej., en forma de enema o espuma). Este último tratamiento puede ser útil como adyuvante del i.v., sobre todo para controlar la afectación cólica distal. En ocasiones, el paciente con CU refiere numerosas deposiciones y puede ser incluso considerado como corticorresistente cuando, en realidad, lo que expulsa son “esputos” rectales en lugar de verdaderas deposiciones, predominando el tenesmo y la urgencia defecatoria; es en estos casos donde el tratamiento tópico podría ser más efectivo como tratamiento coadyuvante.

El tratamiento combinado con 5-ASA por vía oral y tópica en la CU no es necesario, pues ambos por separado son igualmente efectivos

Al contrario, la combinación de la vía oral y la rectal es más eficaz que cada una por separado. La formulación rectal puede ser especialmente útil cuando, aunque la afectación de la CU sea proximal al ángulo esplénico o incluso pancólica, predomine el tenesmo rectal. En este sentido, algunos autores han demostrado que en el tratamiento del brote de CU distal la

combinación de 5-ASA oral y tópico (rectal) es más eficaz, y además más rápida, que cada una de estas preparaciones aisladamente. Pero incluso en la colitis extensa, donde necesariamente se requerirá tratamiento con 5-ASA por vía oral, la administración concomitante de este fármaco por vía tópica parece tener un efecto beneficioso adicional. Por último, para el mantenimiento de la remisión de la CU en pacientes con una colitis izquierda o incluso una pancolitis, la combinación de la vía oral y la rectal es también más eficaz que la vía oral aisladamente. Por tanto, existe una cierta evidencia para recomendar la terapia combinada –oral y tópica– en el tratamiento de la CU, como mínimo en aquellos pacientes con actividad de la enfermedad y síndrome rectal evidente.

La dosis de 5-ASA debe fraccionarse en varias tomas diarias, pues la eficacia de la toma única es menor

Los estudios realizados en pacientes con CU en los que se compara la administración de dosis fraccionada de 5-ASA frente a la dosis única diaria han demostrado que con esta última se consigue una mayor eficacia tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión. Además, esto es así tanto con las mesalazinas “clásicas” como con las nuevas formulaciones de liberación prolongada (mesalazina en gránulos de etilcelulosa y *Multi Matrix System*). Los 5-ASA orales son el tratamiento de primera línea en la CU, por lo que muchos pacientes los recibirán durante años. Sin embargo, el cumplimiento de los tratamientos –principalmente en los pacientes que están en remisión– es tan solo del 40%. Uno de los principales factores que se ha relacionado con el cumplimiento del tratamiento es la pauta de administración, siendo menor cuando el fármaco se administra en varias dosis a lo largo del día frente a la dosis única diaria. Por lo tanto, la mayor eficacia de los 5-ASA cuando se administran una vez al día puede deberse, al menos en parte, a un mejor cumplimiento del tratamiento.

ESTEROIDES

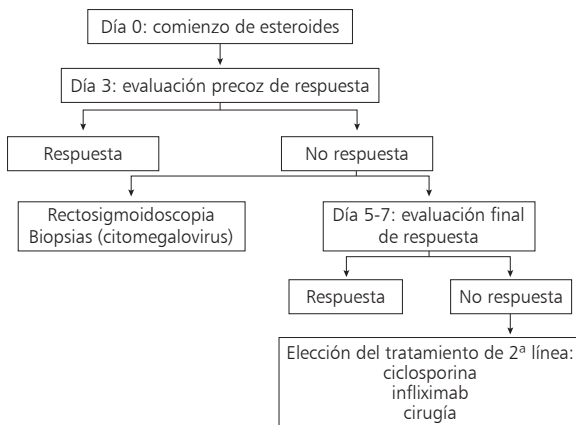
Se recomienda empezar siempre con dosis bajas o intermedias de corticoides, y solo en caso de que no se obtenga respuesta, emplear dosis elevadas (“completas”)

La actitud de comenzar con dosis bajas de esteroides e incrementarlas si no se obtiene la respuesta deseada, con la intención de reducir la in-

cidencia de efectos adversos, no tiene una base científica. Una vez que se ha decidido administrar esteroides, estos deben pautarse a las dosis que han demostrado ser eficaces, esto es, a dosis “completas” (véase más adelante). Esta afirmación se basa en diversos argumentos: a) la dosis acumulada de esteroides que recibe el paciente en el que se prescriben dosis “completas” desde el principio suele ser menor que si comenzamos por dosis “bajas”; b) se ha sugerido (aunque no demostrado) que el uso paulatino de dosis crecientes de esteroides puede favorecer el desarrollo de corticorresistencia o corticodependencia; y c) el empleo desde el principio de dosis “completas” de esteroides hace más fácil definir un brote como refractario. La dosis de esteroides que debe administrarse en el tratamiento de la EI no está bien establecida. Un estudio ha comparado 3 dosis de prednisona (20, 40 y 60 mg/día) en pacientes con CU y ha demostrado que las 2 dosis más elevadas son más efectivas que la de 20 mg/día. El limitado tamaño muestral de este estudio, y la consiguiente reducida potencia estadística, no permitían comprobar si existían diferencias en la eficacia de las dosis de 40 y de 60 mg/día de prednisona. La mayoría de los clínicos emplean estos fármacos a dosis que oscilan entre 0,75 y 1 mg/kg/día de prednisona (o equivalente), es decir, aproximadamente entre 40 y 80 mg/día. En los pacientes con EI grave probablemente se deban emplear las dosis máximas que han demostrado ser eficaces, es decir, aproximadamente 60 mg/día. La administración de dosis superiores a 1 mg/kg/día de prednisona no incrementan la eficacia y, por el contrario, se asocian a una mayor incidencia de efectos adversos.

Para poder considerar a un paciente con CU grave tratado con corticoides por vía i.v. como refractario se debe esperar al menos 10 días

Habitualmente se ha definido la situación de corticorresistencia en el paciente con CU grave –ingresado– que recibe corticoides i.v. como la ausencia de respuesta al cabo de 7-10 días. No obstante, más recientemente se ha considerado que la respuesta a los corticoides debe evaluarse más precozmente. Así, algunos autores han sugerido que 3-5 días de tratamiento podrían ser suficientes, mientras otros consideran que 5 días, o quizá entre 5 y 7 días máximo, podrían considerarse como un periodo razonable para evaluar la respuesta al tratamiento esteroideo. La prolongación del tratamiento con esteroides durante más de 7-10

Figura 1. Evaluación de la respuesta al tratamiento esteroideo en el paciente con colitis ulcerosa grave.

días en los pacientes corticorresistentes no consigue incrementar la respuesta terapéutica y, por el contrario, es perjudicial porque incrementa los efectos adversos y retrasa la administración de otros tratamientos de rescate potencialmente eficaces (ver capítulo 5). Es en este momento (5-7 días) cuando probablemente deberemos decidir si “tirar la toalla” del tratamiento esteroideo y elegir un tratamiento de rescate más eficaz. El algoritmo diagnóstico-terapéutico se encuentra resumido en la figura 1.

Los esteroides tópicos rectales son igual de eficaces que la mesalazina tópica

El tratamiento con esteroides tópicos es menos eficaz que los 5-ASA tópicos para la inducción de la remisión en los pacientes con CU distal, según los resultados de dos metaanálisis publicados. En el primero, el tratamiento tópico con mesalazina fue dos veces más eficaz que los este-

roides tópicos en el control de los síntomas y en la mejoría endoscópica e histológica. En el segundo metaanálisis, el porcentaje de remisiones alcanzadas a las 4 semanas en los pacientes tratados con dosis de 1 a 4 g/día de enemas de 5-ASA fue del 60-70%, mientras que la remisión a las 4 semanas en los pacientes tratados con esteroides tópicos fue del 30-40%. Por lo tanto, el tratamiento tópico con 5-ASA debe considerarse el tratamiento de elección en los pacientes con CU izquierda de leve a moderada; los esteroides tópicos deben reservarse como alternativa para aquellos casos de CU activa en los que los 5-ASA tópicos no hayan sido eficaces o para los pacientes que tengan intolerancia a los mismos.

En el brote moderado-grave de EC ileal o ileocólica es preferible emplear budesonida, pues tiene una eficacia similar a los corticoides clásicos pero menos efectos secundarios

Existen algunas formulaciones de esteroides orales de acción más local que las presentaciones clásicas, pero también menor potencia, como es el caso de la budesonida. La preparación oral disponible en España es la de liberación predominantemente ileocecal, por lo que solo es clínicamente útil en la EC de esa localización. Este esteroide, debido a su metabolismo de primer paso hepático, tiene una baja disponibilidad sistémica y, por tanto, menores efectos secundarios que los corticoides clásicos. Sin embargo, la budesonida es algo menos eficaz que la prednisona para inducir la remisión de la EC, lo que ha sido puesto de manifiesto por diversos metaanálisis. Por lo tanto, la budesonida puede considerarse como una opción adecuada en el tratamiento de los brotes leves (o quizá leves-moderados) de EC ileocólica, pues en este subgrupo de pacientes no se han demostrado diferencias de efectividad en comparación con los esteroides clásicos. La budesonida no debería emplearse en el tratamiento del brote moderado-grave de EC, situación en la que el objetivo prioritario es alcanzar la máxima eficacia terapéutica.

Puesto que la pérdida ósea no comienza a producirse hasta pasados unos meses tras el inicio del tratamiento esteroideo, no es preciso administrar inicialmente terapia profiláctica de la osteopenia

La osteoporosis se caracteriza por una disminución de la masa ósea acompañada de un deterioro de la arquitectura del tejido óseo, que

conduce a un aumento de la fragilidad del hueso y, consecuentemente, a un incremento en el riesgo de fracturas. El empleo de esteroides en la EI es, sin duda, uno de los factores más determinantes en la aparición de alteraciones del metabolismo óseo en estos pacientes. Se ha calculado que dosis muy bajas de esteroides (7,5 mg/día, o incluso 2,5 mg/día) son capaces de inducir una pérdida de masa ósea. La tasa de pérdida de la masa ósea es máxima durante los primeros 6-12 meses de tratamiento con esteroides, y los efectos perniciosos de estos fármacos pueden ser identificables mediante densitometría ósea tan pronto como a los 6 meses. Así, durante el primer año de tratamiento se puede llegar a perder hasta un 15% de la masa mineral ósea. Más aún, el incremento en la incidencia de fracturas óseas puede evidenciarse ya a los 3 meses de haber comenzado el tratamiento esteroideo. Por último, debemos tener presente que al suspender los esteroides tras un cierto período de administración, la masa ósea no suele recuperar el nivel pretratamiento. De todo lo anterior se deduce que el tratamiento profiláctico de la osteopenia debería comenzar precozmente, por lo que una opción práctica consiste en administrar calcio y vitamina D a todos los pacientes con EI que precisan tratamiento esteroideo.

AZATIOPRINA (AZA) Y MERCAPTOPURINA (MP)

La dosis más adecuada de AZA es de entre 1 y 2 mg/kg, pues dosis más elevadas no incrementan la eficacia y se asocian con una mayor incidencia de efectos adversos

La dosis de AZA y MP se ajusta habitualmente en función del peso del paciente, con lo que se pretende alcanzar la mayor eficacia terapéutica y, al mismo tiempo, reducir la incidencia de efectos adversos. Diversos ensayos clínicos controlados han demostrado que en la EC la dosis efectiva de AZA es de 2-3 mg/kg/día, mientras que la posología correspondiente para la MP sería de 1,5 mg/kg/día. En el metaanálisis realizado por Pearson y cols., en el que se evaluaba la eficacia de la AZA en el mantenimiento de la remisión de la EC, se pudo comprobar un gradiente en el efecto beneficioso de este fármaco según se incrementaba la dosis; así, la *odds ratio* para la respuesta a la AZA (en comparación con el placebo) fue de 1,20 a dosis de 1 mg/kg, de 3,17 a dosis de 2 mg/kg, y de 4,13 a dosis de 2,5 mg/kg. Un error frecuente consiste en ascender

un peldaño en la escalera de opciones terapéuticas (por ej. pasando de inmunomoduladores tiopurínicos a biológicos) sin antes haber ajustado al máximo el tratamiento con AZA/MP, es decir, sin haber administrado durante el tiempo suficiente dosis “completas” de estos fármacos. En resumen, se puede concluir que dosis “elevadas” de AZA (2,5 mg/kg) son más efectivas que dosis más bajas (1 o 2 mg/kg) para prevenir la recidiva de la EC. La dosis de AZA debe individualizarse, pero en ausencia de toxicidad no debería considerarse que este fármaco ha fracasado si no se ha prescrito una dosis de al menos 2,5 mg/kg/día.

Debe recomendarse la suspensión de la AZA si el paciente está en remisión durante varios años (p. ej., 4 años)

En 1996 se publicó un estudio retrospectivo en el que se sugería que en aquellos pacientes que llevaban más de tres años y medio en remisión sin esteroides podía suspenderse el tratamiento con tiopurinas, ya que el riesgo de recidiva a los dos años de seguimiento era similar al de aquellos pacientes que no lo habían suspendido. Esta observación procedía de un estudio no controlado, retrospectivo, con un pequeño número de pacientes y, por tanto, era necesario un estudio prospectivo y controlado que validara estas conclusiones. Lémann y cols. realizaron un estudio prospectivo, multicéntrico, doble ciego de no inferioridad para evaluar el riesgo de recidiva tras la suspensión del tratamiento con tiopurinas en pacientes con EII. Los porcentajes de recidiva a los 18 meses fueron del 8 y el 21% en el grupo de AZA y en el grupo placebo, respectivamente. Por tanto, este estudio demostró que la suspensión de la AZA no es equivalente al mantenimiento de la misma para evitar la recidiva en pacientes con EC que habían tenido una remisión prolongada con este tratamiento. Posteriormente se han publicado otros estudios que, de acuerdo con los hallazgos de Lémann y cols., sugieren que la suspensión de la AZA en los pacientes con EC que llevan años en remisión puede no ser una alternativa correcta, ya que se asocia con un elevado riesgo de recidiva.

En los pacientes con intolerancia digestiva a la AZA, los tiopurínicos deberían suspenderse definitivamente

Los efectos secundarios son muy frecuentes durante el tratamiento con tiopurinas, motivando la suspensión hasta en un 30% de los pacien-

tes con EI tratadas con estos fármacos. La intolerancia digestiva, en concreto, motiva la interrupción del tratamiento hasta en un 10-15% de los pacientes. Se ha sugerido que los fármacos tiopurínicos –AZA y MP– podrían intercambiarse en esta situación. Es decir, una alternativa a la AZA en el caso de intolerancia digestiva sería el tratamiento con MP, y viceversa. Este aspecto ha sido analizado en distintas series de casos, observando que la MP es bien tolerada en aproximadamente la mitad de los pacientes en los que se suspendió la AZA por intolerancia digestiva, con porcentajes que oscilan entre el 47 y el 73% según las series.

Puesto que la mielotoxicidad por AZA siempre ocurre durante las primeras semanas o meses de tratamiento, los controles analíticos únicamente son precisos durante ese tiempo

La mielotoxicidad secundaria a los fármacos tiopurínicos puede aparecer en cualquier momento desde el inicio del tratamiento, como se ha observado en los estudios de seguimiento a largo plazo en pacientes con EI. En ellos se han descrito casos de mielotoxicidad a los pocos días del inicio del tratamiento, y otros que ocurren después de varios años (más de 20). No obstante, como sucede con los efectos adversos de otros fármacos, la mayor parte de los casos de mielotoxicidad aparecen precozmente, a las pocas semanas o meses desde el inicio del tratamiento con tiopurinas. En resumen, la mielotoxicidad por tiopurinas puede aparecer en cualquier momento desde el inicio del tratamiento, por lo que en estos pacientes deben realizarse controles analíticos periódicos de forma indefinida.

INFLIXIMAB

La aparición de una reacción infusional inmediata leve al infliximab obliga a interrumpir su administración inmediatamente y contraindica su readministración en el futuro por el riesgo de aparición de reacciones infusionales más graves

Las reacciones infusionales se clasifican en agudas y diferidas (o tardías). Las primeras aparecen durante o en las primeras 24 horas tras la administración de infliximab, mientras que las segundas se identifican entre las 24 horas y los 14 días tras la infusión. Las reacciones inmediatas se presentan aproximadamente en un 5-10% de las infusiones e incluyen

fiebre, escalofríos, prurito, urticaria, dolor torácico, hipotensión, disnea, náuseas y cefalea. La mayoría de estas reacciones infusionales son leves, solo aproximadamente el 1%, o menos, son clasificadas como graves. No suelen estar mediadas por un mecanismo alérgico de hipersensibilidad tipo I (excepto quizá la hipotensión y el broncoespasmo), lo que explica que baste con disminuir el ritmo de infusión para controlarlas. La aparición de los mencionados efectos adversos leves debe seguirse del enlentecimiento del ritmo de la infusión (la mayoría de las veces no es necesario siquiera detenerla) y la administración de paracetamol o antihistamínicos (aunque también se podrían prescribir esteroides). Una vez que los síntomas hayan desaparecido, se podrá reiniciar la infusión, esta vez a una velocidad más lenta (por ej. la mitad de la previa). Es de destacar que con esta estrategia se podrá completar la infusión de la dosis adecuada de infliximab sin problemas en la mayoría de los pacientes y que no estará contraindicado en el futuro la administración de reinfusiones si se considera necesario. Evidentemente, la aparición de reacciones alérgicas graves (como hipotensión, disnea o dolor torácico, que sugieren una reacción anafiláctica) obligará a la suspensión definitiva de la infusión de infliximab.

ANEMIA FERROPÉNICA

Puesto que es frecuente una discreta anemia en los pacientes con EI, y el impacto sobre la calidad de vida de esta alteración solo se evidencia claramente cuando la anemia es acusada, la ferroterapia raramente es necesaria

La alta frecuencia de valores bajos –aunque no excesivamente– de hemoglobina en los enfermos con EI provoca en no pocas ocasiones una minusvaloración por parte del médico de esta alteración analítica. No se debe caer en el error de asumir que una *cierta* anemia es un hallazgo *normal* en los pacientes con EI y que, por tanto, no precisa tratamiento. Por el contrario, la administración de hierro oral debe comenzarse tan pronto se detecte la anemia (definida según la OMS como una hemoglobina < 13 g/dl en los varones y < 12 g/dl en las mujeres). De igual modo, el objetivo terapéutico de la ferroterapia oral debe ser corregir completamente la anemia, y no únicamente elevar parcialmente las cifras de hemoglobina. Por tanto, la meta debe ser alcanzar los valores de nor-

malidad previamente mencionados, de forma similar a lo que ocurre en los pacientes que no sufren una EII. De hecho, es importante recordar que la mejoría más acusada en la calidad de vida se observa, precisamente, cuando las cifras de hemoglobina ascienden de 11 a 13 g/dl.

Cuando se administre tratamiento con hierro oral, se deben emplear dosis elevadas –más altas de lo habitual–, pues su absorción suele estar disminuida en los pacientes con EII

No existe ninguna justificación teórica para utilizar dosis “elevadas” de hierro oral para el tratamiento de la anemia ferropénica (ni en la EII ni en ninguna otra enfermedad). Así, un solo comprimido de Fero-gradumet® o de Tardyferon® –los dos nombres comerciales de sulfato ferroso disponibles en España– proporciona más hierro del que el intestino es capaz de absorber en un día. Es más, es probable que las sales de hierro no absorbidas sean tóxicas para la mucosa intestinal. Las dosis altas de hierro oral pueden provocar diarrea, que no solo empeora la calidad de vida del paciente, sino que además crea dudas en cuanto a la actividad de la EII. Además, el hierro no absorbido puede regular a la baja la absorción y empeorar la tolerancia al tratamiento. Por último, aunque la administración del hierro en ayunas es una costumbre extendida, no hay ninguna evidencia científica de que esto aumente su absorción y disminuya significativamente la tolerancia; por ello, parece más lógico administrar el hierro tras la comida principal.

EMBARAZO

En las mujeres embarazadas se debe intentar administrar el mínimo tratamiento posible para la EII, aun a costa de que persista una cierta actividad intestinal, por el riesgo que tienen los fármacos de dañar al feto

Al contrario, puesto que está claramente demostrado que la actividad de la EII durante el embarazo se asocia con un mayor riesgo del recién nacido (como parto prematuro o bajo peso), es importante tratar contundentemente el brote de EII durante el embarazo, en lugar de adoptar una actitud falsamente “conservadora” argumentando que los fármacos empleados en el tratamiento de esta enfermedad pueden ser nocivos para el feto. Por tanto, es crucial, tanto para la madre como para el

feto, mantener un control adecuado de la EII durante el embarazo. En resumen, la mejor manera de velar por el interés del feto es controlar eficazmente la actividad de la EII de la madre.

La mayoría de los fármacos empleados para el tratamiento de la EII están contraindicados durante el embarazo

Afortunadamente, la mayoría de los fármacos que se emplean habitualmente para el tratamiento de la EII pueden administrarse con una razonable seguridad durante el embarazo. Además, como se ha señalado previamente, el mayor riesgo tanto para la madre como para el feto lo constituye la actividad no controlada de la EII, y no la medicación que se emplea para tratarla. Por tanto, puede afirmarse que el tratamiento farmacológico de la EII durante el embarazo es, en general, similar al de la mujer no embarazada. La *Food and Drug Administration* (FDA) de los EE.UU. ha clasificado los diversos fármacos según su seguridad o potencial peligro durante el embarazo (ver capítulo 13).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cabriada JL, Vera I, Domenech E, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral α en la enfermedad inflamatoria intestinal (2013). *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36: 127-46.
2. Gomollon F, García-López S, Sicilia B, Gisbert JP, Hinojosa J. Therapeutic guidelines on ulcerative colitis: a GRADE methodology based effort of GETECCU. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36: 104-14.
3. Gisbert JP, Chaparro M. Safety of anti-TNF agents during pregnancy and breastfeeding in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108: 1426-38.
4. Gisbert JP, Chaparro M, Gomollón F. Common misconceptions about 5-aminosalicylates and thiopurines in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2011; 17: 3467-78.
5. Gisbert JP, Gomollón F. Common misconceptions in the diagnosis and management of anemia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 1299-307.

MANEJO DE LAS INFECCIONES ASOCIADAS A TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR. VACUNAS

V. García Sánchez, M. Esteve Comas

El mejor conocimiento de las bases fisiopatológicas de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha desembocado en los últimos años en un cambio en el manejo del tratamiento médico de la colitis ulcerosa (CU) y de la enfermedad de Crohn (EC). Este cambio se ha traducido en un uso más frecuente y precoz de fármacos inmunomoduladores. Está bien establecido que el uso de estos fármacos aumenta el riesgo de padecer infecciones. Aunque la mortalidad global de los pacientes con EII difiere poco de la población general, o está discretamente aumentada en la EC, las infecciones son una de las principales causas de muerte en estos pacientes. Ante estos datos, es obligado realizar una serie de medidas profilácticas antes y durante el tratamiento con corticoides, inmunosupresores o agentes biológicos, así como realizar un seguimiento estrecho de cualquier signo o síntoma que sugiera una infección activa en estos pacientes.

FÁRMACOS INMUNOMODULADORES

Todas las infecciones bacterianas, virales, fúngicas y parasitarias se han asociado con el uso de la terapia inmunomoduladora. A pesar de los diferentes mecanismos de acción, cualquiera de estos fármacos puede dar lugar a cualquier tipo de infección. Aunque no se ha observado una correlación estricta entre un fármaco inmunomodulador específico y un cierto tipo de infección, algunos trabajos encontraron que el uso de corticoides se asoció más frecuentemente con infecciones fúngicas (*Candida* sp.), las tiopurinas con infecciones virales y la terapia anti-TNF con infecciones fúngicas o por micobacterias. Hubo, sin embargo, un considerable solapamiento entre ellas. Además, estos fármacos se prescriben con frecuencia de forma combinada, por lo que la infección puede ser consecuencia de una actividad inmunosupresora acumulativa. De hecho, se ha demostrado que el riesgo de padecer una infección oportunista es tres veces mayor si se usan dos o más fármacos inmunomoduladores en combinación. En un estudio se observó que la OR era de 2,9 (95% IC

1,5-5,3) cuando el paciente recibía un inmunomodulador y, 14,5 (95% IC 4,9-43) cuando se usaban dos o más fármacos a la vez.

En relación a los esteroides, el riesgo de infección aumenta en función de la dosis (≥ 10 mg/kg) y la duración (≥ 2 semanas). El registro TREAT mostró un aumento del riesgo de infecciones graves con la terapia anti-TNF en la EC (HR 1,47), aunque menor con el empleo de corticoides (HR 1,57) y fármacos narcóticos (HR 1,98). Otro reciente meta-análisis que incluye los datos publicados de 22 ensayos controlados y randomizados en pacientes con EII, también mostró dos veces más riesgo de infecciones oportunistas con el empleo de anti-TNF. Los corticoides y la terapia anti-TNF de forma independiente, y más significativamente en combinación, también se han asociado con una mayor tasa de complicaciones sépticas postoperatorias.

Es importante destacar que el uso de corticoides puede enmascarar los signos y síntomas de una infección (p. ej., fiebre o signos de irritación peritoneal en casos de perforación intestinal), por lo que debe realizarse una adecuada valoración clínica de estos pacientes.

INFECCIONES BACTERIANAS

El empleo de inmunomoduladores aumenta el riesgo de infecciones bacterianas. Las principales son la infección por *Streptococcus pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Salmonella*, *Listeria monocytogenes*, *Nocardia*, *Clostridium difficile* y, mención aparte merece, la tuberculosis producida por *Mycobacterium tuberculosis*.

Las manifestaciones más frecuentes y graves de la **infección neumocócica** son la neumonía y la meningitis (con o sin bacteriemia neumocócica). El tratamiento antibiótico de la neumonía en un paciente con EII debería, siempre, cubrir esta bacteria. La penicilina es el antibiótico de elección. Sin embargo, la resistencia es frecuente sobre todo en pacientes inmunodeprimidos. En estos casos, se aconseja el empleo de cefalosporinas de tercera generación. Ante una neumonía en un paciente con EII en tratamiento con fármacos inmunosupresores, debe descartarse siempre la presencia de *Legionella pneumophila*. La prueba diagnóstica de pri-

mera elección es el cultivo microbiológico del esputo. Puede utilizarse también la detección del antígeno de *Legionella* en muestras de orina, la detección por inmunofluorescencia directa en muestras respiratorias así como el diagnóstico serológico. En este caso, el tratamiento de elección son los macrólidos o fluorquinolonas. En ambos casos, se aconseja, además del tratamiento antibiótico, suprimir temporalmente la terapia inmunomoduladora hasta la resolución de la infección activa. En el caso de infección por *Legionella*, debe valorarse cuidadosamente la necesidad posterior de continuar con estos fármacos.

Los pacientes inmunosuprimidos tienen un mayor riesgo de **infecciones graves por *Salmonella enteritidis* y *S. Typhimurium***. La prevención de esta infección consiste en cuidar la higiene de los alimentos evitando la ingesta de huevos crudos, leche no pasteurizada e insuficientemente cocida y la carne cruda. Esta infección se trata con fluorquinolonas o cefalosporinas de tercera generación, dependiendo del patrón de susceptibilidad local. Los inmunomoduladores deben suprimirse temporalmente hasta la resolución de la infección.

Las **infecciones neurológicas centrales o sistémicas por *Listeria monocytogenes***, así como las **infecciones cutáneas o sistémicas por *Nocardia***, pueden aparecer en pacientes tratados con fármacos inmunomoduladores, fundamentalmente, con anti-TNF. En el primer caso, la prevención incluye evitar queso y leche no pasteurizado, carne y verduras crudas y pescados ahumados. En el segundo, conviene evitar la inhalación de polvo o el contacto de lesiones con suelo contaminado. El tratamiento de la *Listeria* consiste en la administración de penicilina o sulfametoxazol/trimetoprim en caso de alergia. En la infección por *Nocardia* se aconseja emplear sulfametoxazol/trimetoprim y/o cefalosporinas o carbapenem hasta la desaparición de todas las lesiones. El anti-TNF debe suspenderse durante la infección y la decisión de reinstaurar el tratamiento debe evaluarse cuidadosamente con el especialista en infecciones.

La EI es un factor de riesgo independiente para la **infección por *Clostridium difficile***, especialmente, en pacientes con colitis. Se recomienda el cribado de esta infección ante cualquier brote de actividad de la enfer-

medad. El diagnóstico se llevará a cabo de acuerdo con la disponibilidad de pruebas a nivel local. Las más empleadas son la detección de toxinas A y B y/o del antígeno bacteriano mediante glutamato deshidrogenasa en heces. El metronidazol y la vancomicina oral son igualmente eficaces en el tratamiento de la enfermedad leve-moderada, siendo preferible la vancomicina en la enfermedad grave. El uso concomitante con inmunosupresores debe valorarse de acuerdo con el juicio clínico.

La **tuberculosis** es una de las infecciones asociadas al empleo de fármacos anti-TNF que ha causado una mayor alarma, especialmente en países con alta prevalencia. En la mayoría de los casos descritos existe una reactivación de una tuberculosis latente y no una primoinfección. Esta infección suele aparecer tras pocas dosis del fármaco y suele presentarse de forma atípica con enfermedad extrapulmonar (enfermedad diseminada, afectación ganglionar, peritoneal, pleural, meningitis, enfermedad entérica, afectación paravertebral, ósea, genital, etc.). Para evitar esta infección es fundamental seguir las recomendaciones establecidas por las distintas sociedades científicas antes de iniciar el tratamiento y evaluar de forma exhaustiva cualquier síntoma anómalo que presente todo paciente tratado con estos fármacos. La tabla I muestra las recomendaciones de GETECCU aplicables a nuestro país sobre la profilaxis de tuberculosis en pacientes tratados con estos fármacos.

INFECCIONES VÍRICAS

Los inmunomoduladores son fármacos que predisponen al desarrollo de infecciones víricas. Los principales virus implicados en la EII son citomegalovirus (CMV), herpes simple y varicela zóster, virus Epstein-Barr, virus de la hepatitis y papilomavirus.

Citomegalovirus

El tratamiento inmunomodulador se asocia, frecuentemente, con la reactivación subclínica de la infección latente por CMV. Esta reactivación es habitual que sea asintomática o se caracterice por un curso leve y autolimitado. El daño tisular grave es raro. Por tanto, no está indicado el cribado de la infección en pacientes con EII antes de iniciar un tratamiento inmunomodulador. Tan solo en pacientes con colitis aguda grave

Tabla I. Recomendaciones de GETECCU de actuación preventiva sobre tuberculosis en pacientes tratados con fármacos anti-TNF.

1. Asegurar la correcta indicación del tratamiento anti-TNF
2. Anamnesis encaminada a la detección de infección previa por el bacilo y a la detección de contactos infectados
3. Rx de tórax
4. Prueba de Mantoux (o PPD). Se considera positiva una induración de 5 mm si el paciente recibe corticoides y/o inmunomoduladores
5. Si la prueba de Mantoux es negativa, se recomienda nueva dosis (*booster*)*
6. Si existe una TBC activa debe iniciarse tratamiento completo por expertos en enfermedades infecciosas antes de iniciar tratamiento con agentes anti-TNF
7. Si existe una TBC latente debe realizarse tratamiento profiláctico, existiendo las siguientes alternativas:
 - a. Isoniazida 300 mg/día durante 6-9 meses (vigilar hepatotoxicidad)
 - b. Rifampicina 600 mg/día + pirazinamida 20 mg/kg/día durante 2 meses (vigilar estrechamente hepatotoxicidad)
 - c. Rifampicina 300 mg/día durante 4 meses
8. Buscar activamente cualquier dato clínico sugestivo de TBC a lo largo de todo el tratamiento con anti-TNF y especialmente a lo largo del primer año
9. La vigilancia estrecha de TBC y de otras infecciones oportunistas debe realizarse no solo en pacientes tratados con anti-TNF, sino en todos los que reciban corticoides y fármacos inmunosupresores

**El IGRA puede emplearse de forma complementaria al test cutáneo y siempre es preferible en pacientes con vacunación previa con BCG.*

refractarios a tratamiento con corticoides, se recomienda descartar la presencia de CMV en las biopsias rectales mediante técnicas de inmunohistoquímica. En caso de ser positivas, deberá iniciarse tratamiento antiviral con ganciclovir. Si aparece resistencia o intolerancia al ganciclovir, foscarnet es el tratamiento de elección. En la reactivación sistémica por CMV, causando meningoencefalitis, neumonitis, hepatitis, esofagitis, etc., debe suspenderse el tratamiento con fármacos inmunomoduladores.

Virus herpes simple y varicela-zóster

Las infecciones por herpesvirus se asocian principalmente al tratamiento con azatioprina/mercaptopurina y se han descrito algunos casos de curso

fatal. El cribado de la infección por el virus del herpes simple (VHS) no está recomendado previo al inicio de un tratamiento inmunomodulador. Tampoco está contraindicado el empleo de estos fármacos en pacientes con infección por este virus. La necesidad de un tratamiento antiviral oral se recomienda en pacientes con infecciones recurrentes orales o genitales antes o durante el tratamiento inmunomodulador. Ante la sospecha clínica de colitis por VHS, en pacientes refractarios a tratamiento inmunosupresor, se aconseja descartar su presencia en muestras de biopsias mediante inmunohistoquímica o detección de PCR antes de modificar el tratamiento. En caso de ser positivas, debe iniciarse el tratamiento antiviral con aciclovir y suspenderse el tratamiento inmunosupresor hasta la resolución de la infección.

En el caso del virus varicela-zoster (VVZ) está indicado conocer la historia de susceptibilidad previa a esta infección. En aquellos pacientes que no han tenido una historia clara de varicela, herpes zoster o han recibido dos dosis de la vacuna, debería determinarse la IgG VVZ. Los pacientes seronegativos deben completar la pauta de vacunación al menos 3 semanas antes de iniciar el tratamiento inmunosupresor. Los pacientes en tratamiento con inmunosupresores no pueden ser vacunados a menos que suspendan estos fármacos durante al menos 3-6 meses. Si un paciente seronegativo en tratamiento inmunosupresor es expuesto a la infección, debería recibir tratamiento profiláctico con inmunoglobulinas durante los primeros 10 días y someterse a un periodo de observación de, aproximadamente, un mes. Se recomienda no comenzar tratamiento inmunomodulador durante la infección activa con varicela o un herpes zoster. En aquellos casos en que aparezca la infección durante el tratamiento, se aconseja iniciar precozmente el tratamiento con antivirales y, si es posible, suspender el fármaco inmunosupresor en casos graves. Los antivirales recomendados son valaciclovir o famciclovir, con una mayor biodisponibilidad oral, siempre que esta vía sea posible. El tratamiento inmunosupresor podría reiniciarse una vez desaparezca la fiebre y todas las vesículas.

Virus Epstein-Barr

El desarrollo de algunos tipos de linfoma está claramente relacionado con el virus de Epstein-Barr (EBV). Aunque su papel en el desarrollo de

linfomas en pacientes con EII tratados con inmunosupresores y anti-TNF no se ha establecido claramente, algunos autores han sugerido una posible relación. Actualmente, se aconseja conocer el estado inmunológico a la infección por este virus antes del inicio del tratamiento inmunomodulador. En caso de infección clínica grave durante el tratamiento, se recomienda iniciar aciclovir y suspender el fármaco inmunosupresor. Aquellos pacientes que desarrollen un trastorno linfoproliferativo asociado a la infección por el VEB, deben ser manejados de forma conjunta con hematología y, siempre, debería suspenderse la inmunosupresión.

Virus de la hepatitis C

Se aconseja conocer el estado inmunológico frente a la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en todos los pacientes con EII. Si el paciente presenta anticuerpos, se recomienda confirmar la infección mediante la detección de ARN del VHC. Esto es importante debido al riesgo potencial de empeoramiento de la función hepática en aquellos pacientes en tratamiento con inmunosupresores, a la posible co-infección con otros virus (virus de la hepatitis B o virus de la inmunodeficiencia humana) o al mayor riesgo de efectos secundarios con empleo de fármacos hepatotóxicos. El tratamiento con inmunomoduladores puede activar una infección crónica del VHC (Ac VHC +, ARN VHC +) por lo que, aunque su uso no está contraindicado, deberían usarse con cautela de acuerdo con la gravedad de la EII y el estadio funcional hepático. La terapia antiviral debe valorarse cuidadosamente en aquellos pacientes en los que esté indicada. Está controvertido que el empleo de interferón precipite un brote de actividad de la enfermedad. En el caso de los inhibidores de la proteasa (telaprevir y boceprevir) pueden aumentar los niveles de ciclosporina y tacrolimus y deberían emplearse con cuidado en estos casos. La administración de ribavirina e interferón o la triple terapia antiviral (interferón, ribavirina e inhibidores de la proteasa) pueden incrementar la toxicidad de los fármacos inmunosupresores como las tiopurinas o metotrexato.

Virus de la hepatitis B

Se recomienda conocer el estado inmunológico a la infección del virus de la hepatitis B (VHB) en el momento del diagnóstico de la EII (Ag

HBs, anti-HBs, anti-HBc). En aquellos pacientes con Ag HBs positivo, debe cuantificar la viremia (ADN-VHB). La vacunación del VHB se recomienda en todos los pacientes con EII con anti-HBc negativos. Dado que la respuesta a la vacuna es menor en pacientes con EII, ya sea por la propia enfermedad o los tratamientos inmunomoduladores, se aconseja utilizar pautas de vacunación a doble dosis y determinar el título de anti-HBs al mes de la vacunación. Tras la pauta de vacunación, los títulos de anticuerpos deberían ser superiores a 100 UI, sobre todo, en pacientes en tratamiento con fármacos anti-TNF en los cuales se ha demostrado una disminución marcada de los títulos a lo largo del seguimiento. Por este motivo, se recomienda la determinación de los títulos de anticuerpos cada 12 meses mientras el paciente reciba fármacos inmunosupresores, para asegurar una protección adecuada frente al VHB. Los pacientes con infección crónica por el VHB (HBsAg +) deben recibir tratamiento con agentes antivirales independientemente del nivel de viremia con el propósito de evitar una disfunción hepática grave. Los fármacos de elección, por su rápido mecanismo de acción, alta potencia antiviral y baja incidencia de resistencias, son los análogos de los nucleósidos/nucleótidos como el entecavir y tenefovir. Los pacientes con anti-HBc positivo y HBsAg negativos pueden tener una infección oculta por el VHB. En esta situación, la reactivación de la infección rara vez se produce con la terapia inmunosupresora en pacientes con EII. En estos casos, se recomienda determinar la viremia (ADN del VHB) cada 2-3 meses y no comenzar terapia antiviral a no ser que se detecte ADN del VHB.

Papilomavirus

Recientemente se han descrito casos de cáncer de cérvix asociado a la infección por papilomavirus en mujeres tratadas con azatioprina, por lo que debe insistirse en la exploración ginecológica con citología anual en esta población de pacientes. En mujeres con verrugas cutáneas externas y/o condilomas, debería considerarse la suspensión del tratamiento inmunomodulador. La vacuna contra este virus debe recomendarse, tanto en mujeres como en hombres, de forma profiláctica siguiendo las directrices locales de cada comunidad. La infección actual o pasada por este virus no contraindica el empleo de la terapia inmunosupresora.

Virus de la gripe

La infección por el virus influenza puede ser más grave en pacientes en tratamiento inmunosupresor. Por este motivo, la vacunación antigripal trivalente de virus inactivos se considera una estrategia eficaz para prevenir esta infección. Esta vacuna no tiene un impacto negativo en la actividad de la EII. Aunque en la práctica clínica no se investiga de rutina la seroconversión tras la vacunación, se ha demostrado que es menor en pacientes con EII en tratamiento inmunomodulador, sobre todo, si reciben terapia combinada. Los pacientes inmunodeprimidos con sospecha clínica de gripe y un diagnóstico de laboratorio confirmativo, deben recibir tratamiento antiviral durante las primeras 48 horas desde el comienzo de los síntomas. Los agentes antivirales recomendados son el zanamivir o oseltamivir. El tratamiento empírico tan solo se recomienda en situaciones de epidemia tras la sospecha clínica y siguiendo las directrices nacionales.

INFECCIONES FÚNGICAS Y PARASITARIAS

El riesgo de este tipo de infecciones en pacientes con EII es bajo. Sin embargo, una infección sistémica por estos gérmenes conlleva una alta mortalidad. Los principales son la infección por *Pneumocystis jiroveci*, *Strongyloides stercoralis*, *Toxoplasma gondii*, *Candida* sp., *Aspergillus* sp., *Histoplasma capsulatum* y *Cryptococcus neoformans*.

El patrón más común de infección es la neumonía. Es importante tener un alto índice de sospecha clínica en pacientes procedentes de viajes a áreas endémicas o que han sufrido una infección previa, fúngica o parasitaria, porque se considera una enfermedad grave que compromete, seriamente, la vida del paciente. La cryptococosis sistémica puede cursar con una neumonía, aunque su forma más frecuente es la meningitis a veces sin meningismo. La enfermedad diseminada e infección hemorrágica alveolar por *Strongyloides stercoralis* se produce más frecuentemente en pacientes que reciben altas dosis de corticoides u otros inmunomoduladores y la eosinofilia puede estar presente en más del 70% de los casos. En todos los casos de infecciones fúngicas o parasitarias, excepto en la candidiasis oral y vaginal, el tratamiento inmunomodulador debería suspenderse e instaurar, precozmente, el tratamiento estándar de elección. Una vez

Tabla II. Resumen de la estrategia diagnóstica y régimen de tratamiento de las infecciones fúngicas y parasitarias.

	Estrategia diagnóstica				Tratamiento	
	Cultivo	Serología	Molecular	Otros	Régimen elección	Segunda línea
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	-	-	+/-	Visualización directa/citología	Cotrimoxazol	Pentamidina
<i>Strongyloides stercoralis</i>	-	+	-	Visualización directa/citología	Ivermectin	Albendazol
<i>Toxoplasma gondii</i>	-	+	+/-	Contexto clínico-radiología	Sulfadiazina/pirimetamina	Clindamicina/pirimetamina
<i>Candida</i> sp.	+	+/-	+/-		Fluconazol	Caspofungina/Voriconazol*
<i>Aspergillus</i> sp.	+	+	-	Contexto clínico-radiología	Voriconazol	Anfotericina B
<i>Histoplasma capsulatum</i>	+	+	+/-	Radiología directa visualización (histología)/detección del antígeno	Anfotericina B/itraconazol	Anfotericina B
<i>Cryptococcus neoformans</i>	+	-	-	Citología/ detección del antígeno	Anfotericina B/Flucitosina	Fluconazol

*Caspofungina está recomendado en infecciones por *Candida albicans* invasiva y el voriconazol en infecciones por *Candida* no *albicans* invasiva.

resuelta la infección activa, la reinstauración del tratamiento inmunomodulador debería evaluarse con mucha cautela y siempre bajo el control de un especialista en infecciones.

No está recomendada la quimioprofilaxis generalizada de estas infecciones salvo en el caso de aquellos pacientes en tratamiento con triple inmunosupresión que reciban inhibidores de la calcineurina o fármacos anti-TNF. En estos casos, se recomienda recibir profilaxis con cotrimoxazol para evitar la infección por *Pneumocystis jiroveci*. Para los pacientes que reciban doble inmunosupresión, la quimioprofilaxis se debe considerar especialmente si uno de ellos es un inhibidor de la calcineurina.

La tabla II resume la estrategia diagnóstica y el régimen de tratamiento para este tipo de infecciones.

La tabla III muestra una serie de recomendaciones generales para evitar infecciones en pacientes con EI tratadas con fármacos inmunomoduladores.

Tabla III. Recomendaciones generales para evitar infecciones en pacientes con EI en tratamiento con inmunomoduladores.

1. Minimizar en lo posible la duración y la dosis del tratamiento esteroideo
2. Controlar periódicamente la cifra y el recuento leucocitario en pacientes tratados con fármacos inmunomoduladores (aunque la leucopenia no es una condición obligada para el desarrollo de una infección)
3. Realizar profilaxis frente a *Pneumocystis jiroveci* en pacientes tratados con dos o más inmunomoduladores (incluyendo esteroides)
4. Realizar una correcta anamnesis, Rx de tórax y Mantoux con *booster* y/o IGRA de confirmación antes del inicio de fármacos anti-TNF
5. Realizar profilaxis de tuberculosis en caso de contacto previo o tuberculosis latente antes de iniciar el tratamiento con fármacos anti-TNF
6. Realizar profilaxis con antivirales en pacientes VHB+ en tratamiento con inmunosupresores o fármacos anti-TNF
7. Evitar vacunas con virus vivos o atenuados
8. Actualizar periódicamente el calendario vacunal, particularmente antes de realizar viajes a países exóticos

RECOMENDACIONES PARA LA VACUNACIÓN DE ADULTOS CON EII

La tabla IV recoge las recomendaciones para la vacunación en pacientes con EII sin y con inmunocompromiso. Se consideran pacientes inmunocomprometidos aquellos que reciben tratamiento con corticoides (dosis equivalente a ≥ 20 mg/día durante ≥ 2 semanas), tiopurinas, metotrexato, ciclosporina, tacrolimus o fármacos anti-TNF. También aquellos que presentan malnutrición grave u otras situaciones de inmunocompromiso adquirido (p. ej., infección por VIH) o congénito (por ejemplo, hipoplasia o asplenia). Los pacientes con inmunocompromiso presentan una menor respuesta a las vacunas respecto a la población sana, por lo que es importante la monitorización de la seroconversión. Asimismo, en este grupo de pacientes es recomendable evitar las vacunas con gérmenes vivos atenuados por el riesgo de desencadenar una enfermedad sistémica. En estos casos, antes de proceder a la vacunación se aconseja suspender al menos 3 meses antes el tratamiento inmunomodulador.

Tabla IV. Recomendación para vacunación de adultos con EII.

Vacuna	Pacientes no inmunocomprometidos	Pacientes inmunocomprometidos
Vacuna de tétanos y difteria (toxoides)	Pacientes previamente vacunados: 1 dosis cada 10 años Pacientes sin historia clara de vacuna: 3 dosis de primovacuna	Pacientes previamente vacunados: 1 dosis cada 10 años Pacientes sin historia clara de vacuna: 3 dosis de primovacuna
Vacuna de hepatitis A (virus inactivados)	Preadolescentes no vacunados y grupos de riesgo profesional/conductual: 2 dosis (0,6-12 meses)	Pacientes seronegativos: 2 dosis (0, 6-12 meses)
Vacuna de hepatitis B (Ag HBs)	Personas previamente no vacunadas (anti-HBs–, anti-HBc–): pauta acelerada a doble dosis (0,1,2 meses)*	Personas previamente no vacunadas (anti-HBs–, anti-HBc–): pauta acelerada a doble dosis (0,1,2 meses)*

.../...

Tabla IV. (Continuación) Recomendación para vacunación de adultos con EII.

Vacuna	Pacientes no inmunocomprometidos	Pacientes inmunocomprometidos
Vacuna de gripe (virus inactivados)	Pacientes no vacunados: 1 dosis anual	Pacientes no vacunados: 1 dosis anual
Vacuna de Neumococo (polisacárida o conjugada)	Personas no vacunadas: VNC13 seguidas de VNP23 (intervalo mínimo 8 semanas) Personas vacunadas con VNP23 (≥ 1 año): VNC13**	Personas no vacunadas: VNC13 seguidas de VNP23 (intervalo mínimo 8 semanas) Personas vacunadas con VNP23 (≥ 1 año): VNC13**
Vacuna de sarampión, rubéola y parotiditis (virus vivos atenuados)	Personas no inmunizadas: 1 o 2 dosis (intervalo ≥ 28 días)	Contraindicado
Vacuna de varicela (virus vivos atenuados)	Personas no inmunizadas: 2 dosis (0,1-2 meses)	Contraindicación relativa***
Vacuna de virus del papiloma humano (proteínas recombinantes)	Mujeres y hombres entre los 11-14 años (antes de comenzar la actividad sexual): 3 dosis (0,2 y 6 meses)****	Mujeres y hombres entre los 11-14 años (antes de comenzar la actividad sexual): 3 dosis (0,2 y 6 meses)****
Vacuna de meningococo del grupo C (polisacáridos)	No recomendada	Pacientes seronegativos: 1 dosis única
Vacuna de <i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (polisacáridos)	No recomendada	Pacientes seronegativos: 1 dosis única*****

*: la respuesta serológica debe evaluarse al 1-2 meses tras la última dosis. Si no hay respuesta adecuada, revacunar con la misma pauta y dosis (0,1 y 2 meses). Se recomienda alcanzar títulos protectores > 100 UI. En pacientes adolescentes o adultos jóvenes que han perdido la seroprotección, se recomienda la administración de una dosis única de recuerdo.

** : revacunar con VNC23 si ≥ 5 años de la primera dosis. ***: considerar el riesgo potencial y los beneficios de la vacunación en pacientes con alto riesgo de exposición a la infección (p. ej., niños, maestros, profesionales sanitarios) y sin inmunización previa. ****: la ECCO recomienda la vacunación en mujeres y hombres, de acuerdo con las directrices nacionales. *****: repetir dosis en 1-2 meses en infección VIH o déficit de IgG₂.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rahier JF, Magro F, Abreu C, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2014; 8: 443-68.
2. Loras C, Gisbert JP, Mínguez M, et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut*. 2010; 59: 1340-6.
3. Gisbert JP, Chaparro M. Vaccination strategies in patients with IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013; 10: 277-85.
4. Wasan SK, Baker SE, Skolnik PR, et al. A practical guide to vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105: 1231-8.
5. Cabriada JL, Vera I, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP, Panés J, Gomollón F; Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis on the use of anti-tumor necrosis factor drugs in inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36: 127-46.
6. Picazo JJ, González-Romo F, García Rojas A, et al. Consensus document on pneumococcal vaccination in adults with risk underlying clinical conditions. *Rev Esp Quimioter*. 2013; 26: 232-52.

TRATAMIENTO BIOLÓGICO: SITUACIONES ESPECIALES

J.L. Mendoza Hernández, M. Barreiro de Acosta

INTRODUCCIÓN

¿Qué son las terapias biológicas y de cuáles disponemos?

Las terapias biológicas son un conjunto de fármacos dirigidos a regular la actividad de proteínas que ejercen un papel clave en la compleja red de la respuesta inmune. El mecanismo de acción de los mismos es muy complejo y muy variado, está basado en el uso de sustancias artificiales o elaboradas por el propio organismo que estimulan o inhiben el sistema inmunitario del propio paciente con la intención de normalizar la función de su sistema inmune. A día de hoy, en nuestro país solamente está aprobado el empleo en la enfermedad inflamatoria intestinal tres de ellos: el infliximab, el adalimumab y el golimumab.

El infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 de administración intravenosa compuesto de un 75% de secuencias humanas y un 25% de secuencias murinas con una alta especificidad y afinidad por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α). El adalimumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de tipo IgG1 de administración subcutánea, completamente humano, que al igual que el infliximab presenta una alta especificidad y afinidad por el TNF α . Estos dos anti-TNF α pueden ser utilizados tanto en la enfermedad de Crohn (EC) como en la colitis ulcerosa (CU). Recientemente se ha aprobado el golimumab, otro anticuerpo monoclonal IgG1 humano recombinante antiTNF, para su uso en la inducción y mantenimiento de la remisión en la CU.

Existen otras terapias biológicas (Tabla I) aprobadas para su uso en la EC en otros países, como el certolizumab pegol (fragmento monovalente Fab' de un anticuerpo recombinante anti-TNF α humanizado unido a dos moléculas de polietilenglicol) y el natalizumab (anticuerpo IgG4 anti- α 4 integrina humanizado). En nuestro país, mediante uso compasivo, se puede emplear en la EC el ustekinumab (un anticuerpo

Tabla I. Fármacos biológicos empleados en la actualidad en la enfermedad inflamatoria intestinal y dianas terapéuticas en estudio en estas enfermedades.

Inhibición de citocinas proinflamatorias - Anti TNF	Infliximab/ Adalimumab/ Golimumab Certolizumab
Inhibición de las moléculas de adhesión selectivas - Integrinas $\alpha 4$ - Integrinas $\alpha 4\beta 7$	Natalizumab Vedolimumab
Otros biológicos anti-citocinas - Anti IL12/23 - Anti interferón gamma - Anti receptor de IL6	Ustekinumab Fontolizumab Tocilizumab
Activación células T - Anti IL2 receptor - Anti CD3 - Antisentido ICAM-1	Basiliximab Visilizumab Alicaforsen
Estímulo de la respuesta innata - Estimulador de colonias monocito-macrófago	Sargramostin
Inhibidor de la Janus kinasa (JAK)	Tofacitinib

monoclonal IgG1 κ totalmente humano que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad proteica p40 de las citocinas humanas IL-12 e IL-23 empleado en psoriasis y artritis psoriásica), si bien existe una gran controversia en cuanto a las dosis a emplear y no se sabe con certeza cuándo tendrá su indicación para utilizarse en nuestro medio. Y recientemente la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha incluido al vedolizumab (anticuerpo anti- $\alpha 4\beta 7$ Integrina humanizado) como una alternativa para el tratamiento tanto de la EC como de la CU, pendiente de su aprobación en nuestro país. En la tabla I se muestran las terapias biológicas en uso y otras en desarrollo asociadas a las teóricas dianas terapéuticas sobre las que actúan.

En 2015 probablemente nos encontremos ante un nuevo paradigma con los biológicos debido a que la EMA ha aprobado el empleo de los biosimilares (son fármacos de origen biotecnológico, producidos de acuerdo a exigencias específicas establecidas por las agencias reguladoras referidas a calidad, eficacia y seguridad y que ha demostrado ser comparable al medicamento innovador de referencia, una vez que la patente ha expirado). Los primeros en salir serán los biosimilares del infliximab, para todas las indicaciones del fármaco, incluidas todas las de EII. Su informe se basa en que realiza un análisis farmacológico, farmacodinámico, de los aspectos clínicos y por último de la seguridad. Según este informe y los datos aportados por el laboratorio, las características fisicoquímicas y actividades biológicas del biosimilar son comparables a los del infliximab original. Sin embargo, a día de hoy todavía no se dispone de datos de eficacia de los biosimilares en EII y, existen dudas sobre aspectos prácticos como intercambiabilidad, inmunogenicidad, etc., que esperemos se resuelvan en próximas fechas.

INDICACIONES ACTUALES DEL USO DE LOS ANTI-TNF

Las terapias biológicas cada día se emplean más. En la EC se lleva empleando desde hace más de 14 años en nuestro medio, mientras que su introducción en la CU fue posterior. A pesar de haber demostrado su eficacia en múltiples ensayos clínicos controlados con placebo en distintos aspectos de las enfermedades, existe una gran variabilidad entre los distintos médicos en cuanto al uso de las mismas. Las guías de la *European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) tanto para la EC como para la CU pensamos que puede ser de gran ayuda a los clínicos a la hora de saber cuándo emplear estos fármacos. Recientemente el grupo GETECCU ha elaborado un documento de consenso en el cual se especifican las indicaciones de uso de las terapias biológicas. En la tabla II se muestran las indicaciones extrapoladas de las guías de la ECCO y de GETECCU para el uso de biológicos tanto en la EC como en la CU.

PASOS A SEGUIR ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO CON UN ANTI-TNF (Tabla III)

Indicación correcta del tratamiento y valoración médica del paciente

Es importante evaluar adecuadamente la situación clínica del enfermo antes de pautar el tratamiento con anti-TNF:

Tabla II. Indicaciones de empleo de terapias biológicas en la enfermedad inflamatoria intestinal según las guías ECCO y recomendaciones de GETECCU.

1. Enfermedad de Crohn

- Inducción de la remisión:
 - Enfermedad de Crohn luminal moderada-grave refractaria o intolerante a corticoides
 - Fístula perianal compleja (2ª línea) tras el fracaso de los antibióticos e inmunosupresores
 - Enfermedad de Crohn pediátrica refractaria a corticoides e inmunosupresores
- Mantenimiento de la remisión:
 - Remisión alcanzada con anti-TNF en adultos y niños
 - Corticodependencia (2ª línea) tras el fracaso de los inmunosupresores
 - Enfermedad fistulizante perianal que ha respondido a los anti-TNF
- Prevención de la recurrencia posquirúrgica
- Tratamiento temprano de primera línea en la EC de mal pronóstico

2. Colitis ulcerosa

- Inducción de la remisión:
 - Enfermedad moderada-grave refractaria a corticoides o inmunosupresores
- Mantenimiento de la remisión
 - Pacientes con remisión alcanzada con anti-TNF
 - Corticodependencia (2ª línea) tras el fracaso de los inmunosupresores
- Reservoritis crónica resistente

**: inmunosupresores: azatioprina, mercaptopurina y metotrexato. **: en colitis ulcerosa: inmunosupresores incluye la ciclosporina.*

- Para que el uso del anti-TNF se ajuste a las indicaciones actuales (véase apartado anterior, tabla II).
- Evaluar cuál es la situación clínica, biológica, endoscópica y radiológica del paciente (gravedad, localización y complicaciones existentes debidas a la EII). Esto permite descartar formas estenosantes sin componente inflamatorio en la EC (donde no tendría sentido usar terapias biológicas) y además proporciona una referencia inicial para poder determinar en el futuro cuál ha sido la respuesta al tratamiento con anti-TNF.

Tabla III. Pasos a seguir antes de iniciar un tratamiento con un anti-TNF.

1. Indicación correcta del tratamiento y valoración médica
 - Ajustarse a la indicación del tratamiento
 - Situación médica del paciente
2. Anamnesis y exploración física
 - Historia previa de contacto con la tuberculosis
 - Otros procesos patológicos presentes
 - Identificar la presencia de infecciones activas
 - Antecedentes de neoplasias previas
 - Medicaciones concomitantes
 - Descartar gestación
3. Descartar contraindicaciones absolutas
4. Pruebas necesarias:
 - Analítica general (incluye pruebas hepáticas)
 - Radiografía de tórax. Mantoux y dosis de refuerzo (*booster*) si es necesario
 - Serología del virus de la hepatitis B
 - Serología del virus de la hepatitis C
 - Serología del Epstein-Barr en menores de 35 años con tiopurinas
 - Serología del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
5. Vacunas

Anamnesis y exploración física

- Es importante preguntar sobre la posibilidad de contactos recientes o remotos con personas afectadas de tuberculosis, si han sido vacunados previamente con la BCG y si tienen antecedentes de neumonías en la infancia que no fueron tratados adecuadamente. Conocer todos estos datos es importante para interpretar adecuadamente el Mantoux, *booster* y la radiografía de tórax que son necesarios previamente al tratamiento con anti-TNF.
- Saber si padece: insuficiencia cardíaca (en caso de que así sea, conocer el estado funcional de la cardiopatía, está contraindicado con un NYHA III/IV), la presencia de enfermedades desmielinizantes u otras enfermedades neurológicas que pudieran afectar al uso del tratamiento, y la presencia de lupus eritematoso sistémico, ya que

estas situaciones constituyen contraindicaciones relativas en las que se debe sopesar el riesgo-beneficio del uso del anti-TNF.

- Identificar la presencia de infecciones activas (sepsis o infecciones oportunistas). En caso de infección una vez que se ha tratado adecuadamente se puede iniciar el tratamiento con anti-TNF.
- Conocer si existen antecedentes de neoplasias previas. Un criterio de exclusión de los ensayos clínicos es que tengan historia previa de tumores en los 5 años anteriores al uso del anti-TNF. En los pacientes con neoplasias previas es importante tener en cuenta el tipo de cáncer (biología del cáncer, estadio en el momento del diagnóstico, posibilidad de curación y posibilidad de recidiva tras períodos libres de enfermedad). La decisión de iniciar el tratamiento con anti-TNF debe ser consensuada entre el paciente, el oncólogo y el gastroenterólogo.
- Revisar las medicaciones concomitantes: el uso de otros inmunosupresores, fundamentalmente el tratamiento combinado con 3 inmunosupresores (p. ej., corticoides, tiopurinas o metotrexato y asociar el infliximab) incrementa el riesgo de infecciones oportunistas.
- En mujeres fértiles, conocer la posibilidad de gestación (véase capítulo 13 y el apartado Situaciones especiales de este capítulo).

Descartar contraindicaciones absolutas del uso de anti-TNF

Las únicas contraindicaciones absolutas son:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Enfermedades neurológicas desmielinizantes.
- Vacunación reciente (< 3 semanas) con gérmenes vivos.
- La presencia de infecciones graves no controladas en el momento de pautar el tratamiento, entre las que destacan: tuberculosis activa no tratada y otras infecciones graves como sepsis o infecciones oportunistas.
- La presencia de insuficiencia cardíaca moderada-grave (NYHA clases III/IV).

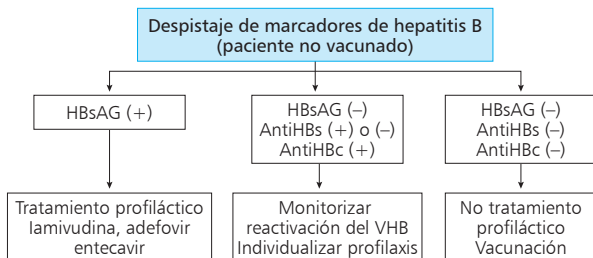
Pruebas necesarias

- Análítica general: realizar un hemograma y una bioquímica que incluya perfil hepático (GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina y bilirrubina),

y reactantes de fase aguda [proteína C reactiva (PCR) y velocidad de sedimentación globular (VSG)], para monitorizar el tratamiento.

- Radiografía de tórax, Mantoux, y en caso de ser necesario *booster* (véase Recomendaciones de la GETECCU para la prevención de la tuberculosis en pacientes tratados con anti-TNF. Capítulo 17).
- Serología del virus de la hepatitis B (VHB): se recomienda conocer el estado inmunológico frente a una posible infección por el VHB mediante la determinación de marcadores serológicos virales (HBsAg, HBsAc y HBcAc). En la figura 1 se representa el algoritmo de decisión en función de los marcadores serológicos. El tipo de tratamiento y las dosis se exponen en el capítulo 17. En caso de presentar una reactivación del VHB durante el tratamiento con anti-TNF, se debe interrumpir la administración del fármaco e iniciar una terapia antiviral efectiva con el tratamiento de soporte apropiado.
- Serología del virus de la hepatitis C (VHC): en pacientes tratados con anti-TNF no se ha descrito reactivación de la infección por el VHC, pero ante un paciente con serología positiva para VHC sería recomendable determinar la carga vírica y las enzimas hepáticas y monitorizarlas durante todo el tiempo que dure el tratamiento anti-TNF y hasta 3 meses después.

Figura 1. Algoritmo de actuación en función de los marcadores serológicos del VHB.



- Serología del Epstein-Barr en menores de 35 años en los que se prevea tratamiento combinado con tiopurinas.
- Serología del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH): en pacientes con VIH, el tratamiento con anti-TNF se puede valorar en función del beneficio terapéutico esperado siempre y cuando la infección por el VIH esté controlada (la mejor situación es una carga viral indetectable y recuento de CD4 superior a 500).

Vacunación

Cuando se diagnostica de enfermedad inflamatoria intestinal se deben conocer las vacunas que ha recibido el enfermo dado que es previsible que requieran tratamientos con inmunosupresores (véase capítulo 18). De forma genérica se pueden utilizar con seguridad durante la administración de anti-TNF las vacunas de gérmenes muertos, proteínas desnaturalizadas o virus inactivos, aunque no hay evidencia suficiente para conocer cuál es la eficacia de las diferentes estrategias de vacunación en estos pacientes. No deben administrarse vacunas con microorganismos vivos (p. ej., varicela y/o fiebre amarilla) en pacientes que reciben tratamiento con anti-TNF. En general, además de completar el calendario vacunal, se recomienda la vacunación antigripal anual y la vacuna antineumocócica cada 5 años.

ANTI-TNF, DOSIS Y PAUTAS

En la tabla IV se exponen las dosis, pautas y cómo realizar el tratamiento con infliximab, adalimumab y golimumab.

CÓMO ACTUAR ANTE UNA REACCIÓN DURANTE LA INFUSIÓN DE INFlixIMAB

Durante la infusión intravenosa de infliximab se pueden producir reacciones de hipersensibilidad definidas por la aparición de rash cutáneo, broncoespasmo con sensación de disnea, sudoración, malestar general, náuseas, vómitos, dolor precordial y palidez mucocutánea acompañados de hipotensión y taquicardia.

A criterio de cada centro y con la intención de evitar la aparición de reacciones durante la infusión con infliximab y de disminuir la inmunogenicidad inherente al uso de las terapias biológicas, se pueden usar

Tabla IV. Dosis y vías de administración de los anti-TNF.

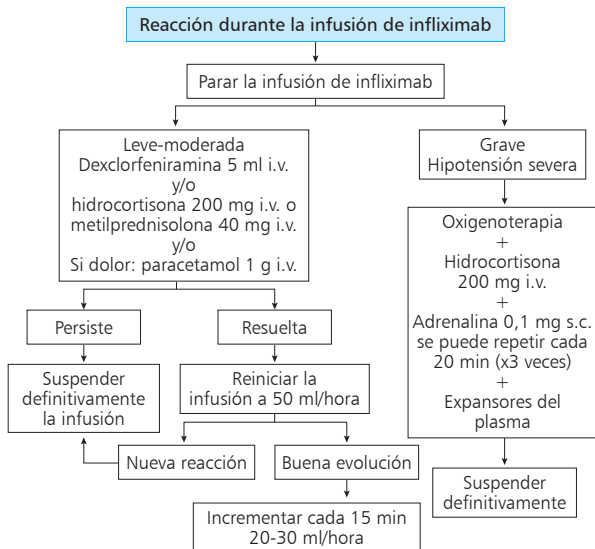
	Dosis de inducción	Dosis de mantenimiento	Vía de administrac.	Infusión	Monitorización
Infliximab (Crohn y colitis ulcerosa)	5 mg/kg de peso a las 0, 2 y 6 semanas	5 mg/kg de peso cada 8 semanas	Intravenosa	5 mg/kg de peso diluidos en 250 ml de salino en infusión continua durante 2 horas (125 ml/hora)	Toma de tensión arterial, frecuencia cardiaca y temperatura cada 30 minutos durante las 2 horas de infusión
Adalimumab (Crohn y colitis ulcerosa)	Dos pautas*: a) 160 mg y a las 2 semanas 80 mg b) 80 mg y a las 2 semanas 40 mg	40 mg cada 2 semanas	Subcutánea	Inyecciones subcutáneas	No requiere
Golimumab (Colitis ulcerosa)	200 mg y a los 14 días 100 mg	Dos pautas en función del peso corporal: 50 mg < 80 kg de peso cada 4 semanas 100 mg > 80 kg de peso cada 4 semanas	Subcutánea	Inyecciones subcutáneas	No requiere

*Se usará una pauta u otra en función de la gravedad y la necesidad de respuesta rápida. La pauta preferida es 160/80 mg de adalimumab s.c.

los corticoides intravenosos (hidrocortisona 200 mg i.v. en bolo) o anti-histamínicos (dexclorfeniramina –Polaramine®– 5 mg intravenosos o por vía oral) o ambos unos 30 minutos antes de comenzar la infusión intravenosa de infliximab independientemente de la historia del paciente. En enfermos con historia de reacción durante la infusión de infliximab previa o cuando el tiempo entre las infusiones sea superior a 14 semanas es aconsejable realizar premedicación con corticoides (preferiblemente), anti-histamínicos o ambos antes de la infusión de infliximab.

El manejo de las reacciones durante la infusión se detalla en la figura 2.

Figura 2. Algoritmo de actuación en las reacciones durante la infusión de infliximab.



¿QUÉ CONTROLES SE DEBEN REALIZAR DURANTE EL TRATAMIENTO?

Se debe realizar una valoración médica de eficacia del tratamiento y monitorización de las posibles complicaciones asociadas al anti-TNF. En función de cómo estén estructurados los centros, se pueden hacer visitas bimensuales o, mejor, trimestrales. Tienen más valor las visitas a demanda del paciente entre los controles habituales, que nos indicarán si se ha producido algún problema con la enfermedad o con el tratamiento utilizado.

1. Valoración médica de la eficacia: se realiza en función de la indicación con la que se ha utilizado el anti-TNF, ya sea enfermedad inflamatoria intraluminal, enfermedad fistulosa perianal, CU o manifestaciones extraintestinales de difícil control.

Hasta la semana 12 se puede valorar la posibilidad de que un paciente sea respondedor al tratamiento con anti-TNF; a partir de esta semana si no se ha producido una mejoría clínica, el paciente no se beneficia de continuar el tratamiento con un anti-TNF. Además, en cada visita se debe evaluar si la enfermedad está adecuadamente controlada, si los intervalos entre las infusiones o los pinchazos son adecuados y si la dosis de anti-TNF es la correcta.

2. Monitorización de posibles efectos secundarios:
 - a) Realizar una analítica de control trimestral que incluya hemograma para detectar anemia, leucopenia, con mayor atención en los pacientes que usen terapia combinada con otros inmunosupresores (tiopurinas, metotrexato), valoración de parámetros hepáticos y determinación de reactantes de fase aguda PCR, VSG, etc.
 - b) Preguntar por posibles efectos secundarios, los más frecuentes son las infecciones, y entre ellas destacan las del tracto respiratorio superior. Interrogar acerca de la presencia de fiebre, tos y/u otros síntomas respiratorios, síndrome miccional, pérdida de peso, y/o presencia de adenopatías palpables.
En caso de infección, incluyendo tuberculosis e infecciones oportunistas, se debe suspender el tratamiento con anti-TNF, realizar tratamiento adecuado del cuadro infeccioso y, cuando la infección esté controlada, se puede reanudar el tratamiento con anti-TNF.

- c) Síndrome lupus-like inducido por fármacos. Las características clínicas más frecuentes de este síndrome son malestar general, artralgias o artritis, mialgias, fiebre y pérdida de peso. El cuadro clínico suele tener un inicio subagudo y, en general, los síntomas son leves en la mayoría de los pacientes; la afectación renal y del sistema nervioso central es excepcional. Se caracteriza por la positividad de los ANA. La presencia de anticuerpos antiácido desoxirribonucleico (anti-ADN) es rara en el lupus-like, excepto en el secundario a fármacos anti-TNF- α . Habitualmente se corrige con la supresión del anti-TNF, pero en ocasiones puede requerir el uso de corticoides a dosis bajas.
- d) No existe ninguna forma de evitar la aparición de neoplasias, pero se deben recomendar a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal hábitos de vida saludables. Deben abandonar el tabaco, realizar una dieta sana, evitar la exposición solar excesiva y consultar a la mayor brevedad posible la aparición de lesiones cutáneas nuevas, dada la mayor incidencia de tumores cutáneos.

Asimismo, deben realizarse los exámenes de salud recomendados para su grupo de edad y de sexo, dirigidos al diagnóstico precoz y al cribado de determinados tipos de cáncer, como el cáncer de mama, el cáncer de cuello uterino, el cáncer de próstata y el cáncer de colon. Recientemente se ha insistido sobre la posibilidad de un mayor riesgo de displasia en el cuello uterino en mujeres con inmunosupresores, pero se recomienda que realicen los controles habituales.

Especial cuidado se debe tener con los pacientes mayores de 65 años y el riesgo de linfoma (mayor riesgo a mayor edad de los pacientes), el riesgo de neoplasia de pulmón en los fumadores y en menores de 35 años en los que el uso combinado de inmunosupresores tiopurínicos y anti-TNF incrementa el riesgo de linfomas hepatoesplénicos y recientemente también se recomienda precaución en pacientes menores de 35 años, sobre todo varones, Epstein-Barr negativos a los que se les inicia terapia combinada (tiopurinas asociadas a antiTNF), por el riesgo de linfoma asociado al Epstein-Barr.

LOS BIOLÓGICOS EN MONOTERAPIA O CON INMUNOSUPRESORES

La necesidad de asociar inmunomoduladores (IMM), que incluyen azatioprina, mercaptopurina y metotrexato, a las terapias biológicas depende de varios factores como inmunogenicidad, eficacia clínica y seguridad a largo plazo. Apenas existen publicaciones ni guías clínicas que nos orienten en este tema, pero en estos momentos y con las evidencias disponibles podríamos sugerir lo siguiente:

Inmunogenicidad

El uso de IMM ha demostrado disminuir la formación de anticuerpos anti-infliximab (ATI) en pacientes tratados con infliximab a demanda. Por tanto, en este grupo de pacientes en el que se utilice esta estrategia (más común en otras áreas que en nuestro medio) se debería aconsejar el tratamiento combinado. El estudio SONIC ha confirmado que a corto plazo las reacciones infusionales son menores en el grupo de pacientes con terapia combinada que en los que recibían monoterapia con infliximab. Sin embargo, cuando utilizamos infliximab de forma regular o sistemática, el uso de IMM concomitante a largo plazo no parece influir en la inmunogenicidad del fármaco, aunque sí parece que tiene un papel en la farmacocinética del infliximab y el adalimumab, disminuyendo los niveles séricos de estos anti-TNF.

En relación al uso de IMM de forma concomitante con adalimumab con el objeto de reducir la inmunogenicidad, los resultados son todavía escasos. Sin embargo, sabemos que la formación de anticuerpos con el uso de este fármaco es más baja y no está claro cuál podría ser su significado clínico. Los datos con golimumab son todavía más escasos, sin embargo algunas guías, como las de GETECCU, recomiendan el uso concomitante de inmunosupresores, si las circunstancias clínicas lo permiten, con todos los anti-TNF, pues se supone que los datos de inmunogenicidad son extrapolables.

Eficacia clínica

Parece evidente que la asociación de un IMM a infliximab en pacientes con EC y CU activa moderada-grave o en situación de corticodependencia consigue alcanzar mayores porcentajes de remisión libre de corticoides a corto plazo que el uso de infliximab en monoterapia.

En relación con el adalimumab y el golimumab, no disponemos de mucha evidencia, aunque sabemos que tienen un mecanismo de acción similar al infliximab y cabría esperar resultados similares.

Seguridad a largo plazo

La necesidad de asociar IMM a largo plazo en pacientes con EC tratados con infliximab es más debatida. Las evidencias actuales apuntan a que el tratamiento combinado durante más de 6 meses no aporta ningún beneficio clínico, si bien, parece que existe un beneficio biológico, con mejor control de la enfermedad subclínica. En este sentido, faltan estudios prospectivos a más largo plazo. En relación con adalimumab, no disponemos todavía de evidencia suficiente que permita asegurar la necesidad de asociar un IMM a largo plazo.

El beneficio asociado a la mayor seguridad a largo plazo de la terapia combinada (tioputinas + anti-TNF) se consigue en los pacientes con edades comprendidas entre los 35 y 65 años.

En la actualidad la gran mayoría de los datos expuestos son en EC y a día de hoy estas mismas pautas suelen utilizarse en la CU, aunque debemos ser conscientes de las limitaciones y del riesgo que supone extrapolar estos datos para la otra enfermedad.

En general parece que es recomendable utilizar el tratamiento combinado (anti-TNF + IMM) inicialmente y cuando se consiga el control completo de la enfermedad definido como ausencia de síntomas clínicos, normalización de parámetros biológicos y ausencia de actividad de la enfermedad por pruebas endoscópicas y radiológicas optar por la monoterapia. En función de la historia previa del paciente, uso previo o respuesta a IMM, se optará por anti-TNF o IMM en monoterapia, excepto en la enfermedad perianal compleja en la que posiblemente sea mejor optar por el anti-TNF de mantenimiento.

¿CUÁNDO SE DEBE SUSPENDER EL TRATAMIENTO CON ANTI-TNF?

Entre las diferentes causas que obligan a suspender el tratamiento con anti-TNF destacan:

- *“No respondedor primario”*. En los casos en que el paciente no es respondedor a un tratamiento con anti-TNF, habitualmente conviene esperar a finalizar el tratamiento de inducción completamente antes de tomar esta decisión. Si la situación clínica del paciente lo permite, el periodo para tomar esta decisión es de unas 12 semanas.
- *“No respondedor secundario”*. Al perder la eficacia del tratamiento con anti-TNF en un paciente que inicialmente respondió al tratamiento (véase apartado Qué hacer cuando se pierde la eficacia de un biológico).
- Por efectos secundarios al tratamiento o intolerancia al tratamiento.
- *“Respuesta completa mantenida”*. Cuando el tratamiento ha sido eficaz, se puede valorar suspender el tratamiento con el anti-TNF, cuando determinemos que la enfermedad está completamente en remisión clínica (no presenta síntomas), no presenta alteraciones biológicas que indiquen actividad de la enfermedad (reactantes de fase aguda normales, hemograma normal, situación nutricional y metabolismo del hierro normal) y no se encuentren lesiones macroscópicas endoscópicas o alteraciones morfológicas radiológicas que indiquen actividad de la enfermedad. Recientemente el estudio STORI ha confirmado que en pacientes con estas características es posible retirar el biológico, basándose en que de los pacientes que recaen clínicamente, la gran mayoría vuelven a alcanzar la remisión con el anti-TNF.
- Por deseo expreso del paciente.

¿QUÉ HACER CUANDO SE PIERDE LA EFICACIA DE UN BIOLÓGICO?

La pérdida de la respuesta al tratamiento anti-TNF debe conducir a una nueva evaluación de la actividad de la enfermedad, a descartar la presencia de complicaciones y a comentar las opciones quirúrgicas con el paciente. En la enfermedad activa, se pueden seguir tres estrategias:

1. Intensificar el tratamiento anti-TNF que tengamos en ese momento, ya sea reduciendo el intervalo entre las dosis o incrementar la cantidad de dosis con el mismo intervalo (Tabla V).
2. Cambiar de anti-TNF.

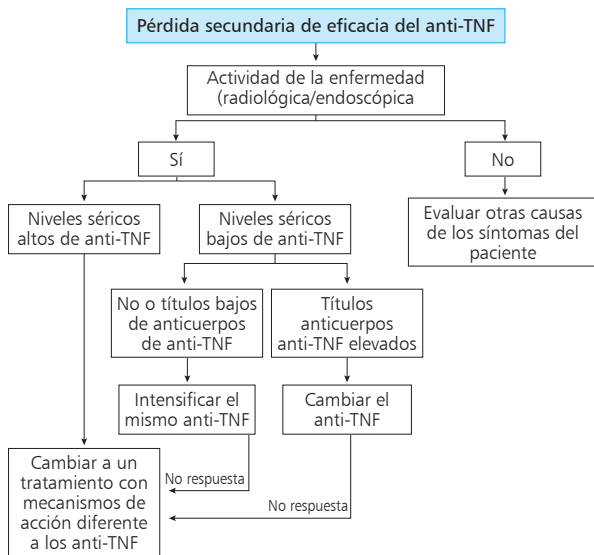
Tabla V. Estrategias para intensificación de fármacos frente al factor de necrosis tumoral (anti-TNF).

Anti-TNF	Dosis mantenimiento	Disminuir el intervalo	Incrementar la dosis
Infliximab	5 mg/kg de peso cada 8 semanas intravenoso	5 mg/kg de peso cada 7 semanas reduciendo el intervalo en función de la respuesta hasta cada 4 semanas	Hasta 10 mg/kg de peso cada 8 semanas
Adalimumab	40 mg cada 2 semanas subcutáneo	40 mg cada 7 días	80 mg cada 14 días como reinducción
Golimumab	50 mg cada 4 semanas subcutáneo en < 80 kg de peso 100 mg cada 4 semanas subcutáneo en > 80 kg de peso	No datos	No datos

3. Cambiar a un tratamiento biológico con otro mecanismo de acción (natalizumab, vedolizumab, ustekinumab) actualmente en uso pasivo o incorporar a ensayos clínicos a los pacientes.

El cambio de anti-TNF es una estrategia eficaz (de IFX a ADA o de ADA a IFX), pero reduce las opciones terapéuticas futuras, sobre todo teniendo en cuenta que en la actualidad a diferencia de los reumatólogos solo disponemos de dos fármacos para la EC y de tres para la CU. Además, se ha observado que la respuesta al segundo biológico en los pacientes con pérdida de respuesta a otro anti-TNF suele ser menor que la observada en pacientes *naïve*. En caso de intolerancia, sobre todo si es grave, es apropiado el cambio a un anti-TNF alternativo (véase siguiente apartado). La respuesta a un tercer anti-TNF se da en algunos pacientes y puede ser una opción apropiada, aunque deben contemplarse y comentarse también las opciones quirúrgicas.

Figura 3. Algoritmo de toma de decisiones cuando se pierde eficacia a un antiTNF que previamente se ha respondido, en función de la determinación de niveles séricos de anti-TNF y presencia o no de anticuerpos anti-TNF.



Recientemente se está implementando la monitorización de niveles de anti-TNF circulantes en el suero y la presencia de anticuerpos antiinfluximab (ATI) y antiadalimumab (ATA); estas dos determinaciones, cuando se dispone de ellas, permiten optimizar la toma de decisiones mejor que cuando se realiza en función de la respuesta clínica del paciente al tratamiento. En la figura 3 se puede observar el algoritmo de decisión en función de los niveles valle de anti-TNF y la presencia o no de anticuerpos

pos anti-TNF. En general, si hay niveles altos de anti-TNF: cambiar a otro tratamiento con un mecanismo de acción diferente; cuando los títulos de anti-TNF son bajos y no existen anticuerpos anti-TNF: intensificar el tratamiento con el mismo anti-TNF; y si existen anticuerpos anti-TNF a niveles altos: cambiar de anti-TNF.

¿QUÉ HACER CUANDO NO SE RESPONDE A UN ANTI-TNF?

Se considera un no respondedor primario a aquel paciente que no responde nada o de una forma insuficiente al tratamiento con anti-TNF transcurridas 12 semanas desde el inicio del tratamiento.

Lo primero que tenemos que hacer en este grupo de pacientes es descartar factores relacionados con la ausencia de respuesta (Tabla VI).

Una vez determinado que el paciente es un no respondedor al anti-TNF y descartados otros factores que influyen en la respuesta terapéutica y que no es subsidiario de tratamiento quirúrgico se recomienda utilizar otros fármacos con mecanismos de acción diferentes. La FDA tiene autorizado el uso del natalizumab (inhibidor del reclutamiento de leucocitos) en monoterapia, para pacientes que no responden a otros tratamientos. Su relación con la leucoencefalopatía multifocal progresiva y la necesidad de su uso en monoterapia han hecho que se limite su uso en la EC. En nuestro país es necesario solicitarlo como uso compasivo. Una alternativa futura es el uso del vedolizumab, un

Tabla VI. Factores a tener en cuenta cuando un paciente no responde al tratamiento con anti-TNF.

- Ausencia de actividad inflamatoria y predomine el componente fibrótico
- Error diagnóstico: se trata de una diarrea por sales biliares o de origen infeccioso, o
- Síntomas asociados a un síndrome de intestino irritable
- Inflamación no dependiente del TNF, o
- La presencia de medicaciones concomitantes: AINEs, antibióticos
- El consumo de tabaco

fármaco de la misma familia que el natalizumab y que no pasa la barrera hematoencefálica y actualmente no se han descrito casos de leucoencefalopatía.

Otra opción es incorporar a estos pacientes una vez descartada la presencia de complicaciones y cirugía a ensayos clínicos de nuevos tratamientos.

SITUACIONES ESPECIALES

Embarazo y lactancia (véase capítulo 13)

Durante el embarazo se produce un paso de infliximab y adalimumab, golimumab a través de la placenta, aunque no se sabe con certeza si esto induce o no la formación de anticuerpos en el recién nacido. Recientemente, el registro PIANO en mujeres embarazadas con enfermedad inflamatoria intestinal expuestas a anti-TNF no ha observado un aumento significativo de partos con feto muerto, embarazos ectópicos, malformaciones, abortos espontáneos o bajo peso al nacer.

Las consecuencias de la exposición al tratamiento anti-TNF en el recién nacido no se conocen adecuadamente. Las pacientes y los médicos deben tener en cuenta la exposición intrauterina y es posible que lo mejor sea evitar el tratamiento durante el tercer trimestre del embarazo, para así evitar los anticuerpos anti-TNF circulantes en el recién nacido, dado que los anticuerpos IgG1 atraviesan la barrera placentaria en este trimestre, e incluso sabemos que los recién nacidos presentan niveles más altos de anti-TNF al nacer que la madre. De nuevo el registro PIANO nos indica que los recién nacidos expuestos a anti-TNF durante el tercer trimestre no presentan mayor incidencia de partos prematuros, infecciones o retraso de la psicomotricidad, si bien tienen una peor respuesta a las vacunas.

La FDA americana lo reconoce como un fármaco B (los estudios en la reproducción en animales no han demostrado un efecto adverso sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados y bien controlados hechos en mujeres embarazadas o animales que hayan mostrado un efecto adverso), por lo que debe evitarse su uso durante el embarazo

pero, si es necesario, se puede usar con seguridad intentando evitar el tratamiento durante el tercer trimestre. Es peor para el futuro recién nacido un brote activo moderado-grave que el uso de terapias biológicas.

Los datos existentes coinciden en que ni infliximab ni adalimumab se detectan en la leche materna, por lo que pueden considerarse como fármacos aceptables durante la lactancia. Sin embargo, la recomendación debe ajustarse de forma individual y debe comentarse cuidadosamente con la paciente.

Recurrencia postquirúrgica (véase capítulo 11)

Hasta hace unos meses esta indicación de terapias biológicas apenas era planteable, sin embargo la reciente publicación de un ensayo piloto, controlado y aleatorizado, ha puesto de manifiesto la eficacia de los anti-TNF en la prevención de la recurrencia postquirúrgica.

Con los datos que tenemos actualmente podríamos plantearnos la realización de tratamientos con anti-TNF para evitar la recurrencia postquirúrgica en pacientes con EC con alto riesgo de recurrencia definidos como segunda intervención quirúrgica, formas penetrantes y no respuesta previa o intolerancia a IMM. La realización de una endoscopia precoz a los 6-9 meses tras la cirugía nos podría ayudar a decidir el inicio de tratamiento precoz con anti-TNF (véase capítulo 11).

Manifestaciones extraintestinales

A pesar de existir un capítulo específico en el manual sobre manifestaciones extraintestinales más frecuentes (capítulo 14), queremos recalcar la posibilidad de empleo de las terapias biológicas en las manifestaciones extraintestinales de difícil manejo. Probablemente la manifestación más comúnmente tratada con biológicos son las artritis periféricas, siendo su indicación para evitar un tratamiento prolongado con corticoides y la actividad inflamatoria general. Entre las manifestaciones extraintestinales cutáneas, los anti-TNF han demostrado su eficacia en los pacientes con pioderma gangrenoso refractarios a terapias convencionales. También se están empleando

con éxito terapias biológicas en casos de uveítis resistentes a tratamientos convencionales.

Amiloidosis

La amiloidosis secundaria es una complicación que puede asociarse a la EC activa de forma mantenida, su presencia condiciona un peor curso de la enfermedad, incluso aumentando la mortalidad. A pesar de que apenas se han descrito casos aislados de EC asociada con amiloidosis, parece que en estos pacientes podría estar indicado el tratamiento con terapias biológicas.

Preoperatorio ¿cómo influye el anti-TNF?

En ocasiones, tanto en la EC como en la CU se comenta la posibilidad de que debido a las características farmacocinéticas de los anticuerpos monoclonales que hacen que las concentraciones terapéuticas se mantengan entre 4 y 8 semanas, el tratamiento con anti-TNF podría comportar complicaciones postoperatorias graves.

En la EC no hay un consenso entre los expertos en cuanto al intervalo de tiempo óptimo entre el tratamiento con un agente anti-TNF y la cirugía abdominal. Hay estudios que recomiendan esperar un mes, otros un período más largo; sin embargo otros estudios concluyen que el empleo de estos fármacos no juega ningún papel en las complicaciones quirúrgicas y que carece de importancia el tiempo de lavado.

Por otro lado, también existe una gran controversia sobre si el tratamiento con infliximab previo en pacientes con CU que posteriormente son colectomizados puede resultar perjudicial en la cirugía, bien con complicaciones infecciosas, bien con complicaciones directamente relacionadas con la cirugía. La causa de esta controversia es la publicación de algunos estudios, todos evidentemente retrospectivos, que parecen asociar el tratamiento previo con IFX a un mayor número de complicaciones postoperatorias en los pacientes; sin embargo las publicaciones más recientes no confirman estos hallazgos. En los próximos años pensamos que estas situaciones serán objeto de estudio y nos puedan dar información más consistente para establecer recomendaciones.

Pacientes de edad avanzada

A pesar de no existir ningún estudio específico que nos hable de un mayor riesgo de los biológicos en pacientes de edad avanzada, pensamos que este subgrupo de pacientes debe ser tenido en consideración a la hora de pautar un biológico. De la mayoría de los ensayos clínicos pueden extrapolarse datos de que la gran mayoría de las infecciones, malignizaciones (a excepción del linfoma hepatoesplénico de células T característico de jóvenes varones) e incluso muertes se han producido en pacientes de edad avanzada. Es difícil saber si es una relación causal o puede ser debida a que estos pacientes suelen tener más comorbilidades (neurológicas, cardíacas, etc.), suelen tomar un mayor número de fármacos y, en general, suelen tener su sistema inmune más débil que los pacientes jóvenes. Una alternativa en estos pacientes en caso de que la indicación del biológico fuese clara podría ser evitar dentro de lo que sea posible la asociación con otros fármacos inmunosupresores con el fin de intentar disminuir los riesgos.

Reservoritis crónica

Alrededor de un 30% de los pacientes con CU colectomizados a lo largo de su vida van a presentar una inflamación del reservorio o reservoiritis crónica. En estos pacientes, cuando fracasan otros tratamientos, como antibióticos y probióticos, las terapias biológicas han demostrado en series abiertas que pueden ser una alternativa eficaz en este subgrupo de pacientes, evitando la ileostomía definitiva en muchos de ellos. Sin embargo, serán necesarios nuevos estudios en esta indicación que aporten evidencia más robusta en esta indicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cabriada JL, Vera I, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP, Panés J, Gomollón F; Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis on the use of anti-tumor necrosis factor drugs in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2013; 36: 127-46.
2. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, Söderholm J, Colombel JF, et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based consensus on the diagnosis and mana-

- gement of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010; 4: 28-62.
3. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude J, Sturm A, De Vos M, et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *J Crohns Colitis*. 2010; 4: 63-101.
4. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, Windsor A, Colombel JF, Allez M, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 2: current management. *J Crohns Colitis*. 2012; 6: 991-1030.
5. D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, Vermeire S, Gassull M, Chowers Y, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization: when to start, when to stop, which drug to choose, and how to predict response? *Am J Gastroenterol*. 2011; 106: 199-212.

