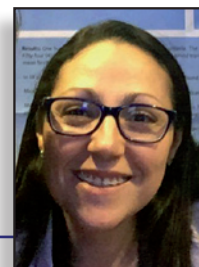
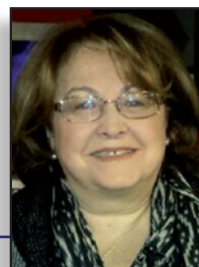


Tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

– Lo que el Médico Generalista debe conocer –

Dra. Beatriz Iade*, Dra. Ximena Pazos**

* Profesora Agregada ** Asistente
 Cátedra y Departamento de Gastroenterología
 Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina.
 Universidad de la República. Montevideo. Uruguay.



Resumen: Las enfermedades inflamatorias intestinales son enfermedades crónicas, muy complejas desde el punto de vista genético, fisiopatológico, clínico, diagnóstico y también terapéutico lo que exige estrategias a corto y a largo plazo.

El médico generalista recibe consultas muy frecuentes de pacientes con esta patología, por lo que debe estar preparado para la toma de decisiones diagnósticas y terapéuticas iniciales.

En el presente artículo se analiza en particular la Colitis Ulcerosa, revisando situaciones en que se requiere tratamiento inicial de urgencia. Se detalla el tratamiento de la colitis ulcerosa en un brote leve-moderado y grave, así como su tratamiento de mantenimiento,

Abstract: Inflammatory bowel diseases are chronic, very complex diseases from a genetic, pathophysiological, clinical, diagnostic and therapeutic point of view, which requires short and long term strategies.

The general doctors receives very frequent consultations of patients with this pathology, so he must be prepared for making initial diagnostic and therapeutic decisions.

In this article we analyze ulcerative colitis in particular, reviewing situations in which initial emergency treatment is required. The treatment of ulcerative colitis in a mild-moderate and severe outbreak as well as maintenance treatment are detailed.

Plabras clave: enfermedad inflamatoria intestinal, brote de colitis ulcerosa, tratamiento del brote de colitis ulcerosa, tratamiento de mantenimiento de colitis ulcerosa.

Key words: inflammatory bowel disease, outbreak of ulcerative colitis, treatment of the outbreak of ulcerative colitis, maintenance treatment of ulcerative colitis

Introducción

Si una palabra puede resumir el conocimiento actual sobre las enfermedades inflamatorias intestinales es **complejidad**.

Se trata de enfermedades complejas desde el punto de vista genético, fisiopatológico, clínico, diagnóstico y también terapéutico.

Tanto la Colitis Ulcerosa como la Enfermedad de Crohn son enfermedades crónicas, y enfrentarse a ellas exige estrategias de corto plazo (*controlar el brote de inflamación*) y otras de largo plazo (*el tratamiento de mantenimiento y evitar complicaciones*).

Si bien el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es de resorte del gastroenterólogo, apoyado por un equipo que incluye cirujano y otras especialidades, el médico generalista, frecuentemente, recibe consultas de pacientes con esta patología.

E-mail: beatriz.iade@gmail.com

De hecho, el 85% de los pacientes consultan en la emergencia, sea porque no tienen un diagnóstico establecido o bien porque presentan una exacerbación sintomática, por lo que el médico debe estar preparado para tomar las decisiones diagnósticas y terapéuticas iniciales.

Para realizar el diagnóstico de EII hay que partir de la sospecha clínica y después ir a confirmar esa sospecha mediante el hallazgo de las lesiones características.

En esto juega un rol fundamental el médico del primer nivel de atención o el de emergencia, puesto que si no se sospecha a tiempo, la demora en el diagnóstico es un elemento que agrava el curso de la enfermedad.

No hay un test diagnóstico específico, por lo que este se realiza en base a la clínica, la paraclínica, la endoscopia, imagenología y la exclusión de otras patologías, lo cual es **siempre** necesario; incluso cuando el diagnóstico esté establecido (por ej. excluir *Clostridium difficile*).

La clínica y la paraclínica que incluye la endoscopia, la histología y según el caso la imagen, además del diagnóstico, permiten identificar el tipo de enfermedad: colitis ulcerosa (CU) o enfermedad de Crohn (EC), su extensión y severidad, presencia o no de complicaciones, imprescindibles para planificar la estrategia terapéutica.

También es necesario considerar los fármacos que recibe el paciente cuando consulta por otra patología, ya que incide en la decisión de conductas terapéuticas.

Otra pregunta que se suele plantear es decidir **cuándo derivar a gastroenterólogo, ingresarlo a internación o consultar a un cirujano**.

Puesto que en Uruguay es más frecuente la Colitis Ulcerosa que la enfermedad de Crohn no complicada, que dada su heterogeneidad es para tratamiento del especialista, nos referiremos en particular al tratamiento de la CU.

Tratamiento de la colitis ulcerosa

Puntos clave antes de comenzar el tratamiento:

- Comprobar que el diagnóstico de CU es correcto.
- Descartar una infección entérica como factor desencadenante y también como elemento de mala respuesta al tratamiento instituido antes de escalar en la *terapéutica* (descartar *Clostridium*

Puntos clave del diagnóstico de CU

Los síntomas pueden ser debidos a:

- Actividad de la EII
- Complicación de la EII
- Otras causas
 - * Infección (*Clostridium difficile*, BK)
 - * Consecuencia de cirugía previa
 - * Síndrome de intestino irritable asociado
 - * Neoplasia

Es necesario confirmar que los síntomas son por actividad de la EII

Cuadro 1

difficile u otras infecciones en heces y CMV en las biopsias colónicas).

- Evaluar severidad de la actividad y extensión.
- Revisar la respuesta a brotes previos, en especial si el paciente presentó corticodependencia o corticorresistencia (Ver Cuadro 1).

El tratamiento requiere valorar la **severidad** de la enfermedad y la **extensión**.

La severidad es importante para elegir el fármaco y la extensión para elegir la vía de administración.

Asimismo es necesario conocer los fármacos que ha recibido previamente el paciente para tratar su patología, valorando su efectividad y tolerancia al momento de decidir la estrategia terapéutica. En un paciente con síntomas severos el tratamiento será evaluado por un equipo medicoquirúrgico

A efectos de clasificar la **severidad**, uno de los índices más utilizados es el score de *Tuelove* y *Witts* que involucra parámetros clínicos, del examen físico y el laboratorio (Ver Tabla 1).

La **extensión** lesional se valora a través de la endoscopia y según la clasificación de Montreal en:

- **E1.** Proctitis ulcerosa afecta solo el recto.
- **E2.** CU izquierda afecta desde el recto hasta el ángulo esplénico.
- **E3.** Afectación cuyo límite proximal va más allá del ángulo esplénico.

Brote leve-moderado de CU

Este escenario engloba un espectro muy amplio de situaciones y en todos los escenarios hay que establecer los plazos previstos de respuesta al tratamiento indicado.

Criterios de severidad de CU. Score de Truelove y Witts

	<i>Leve</i>	<i>Moderado</i>	<i>Severo</i>
<i>Deposiciones con sangre</i>	< 4 / día	≥ 4 / día	≥ 6 / día
<i>Fiebre</i>	< 37.5 C°	≤ 37.8 C°	> 37.8 C°
<i>Pulso</i>	< 90 cpm	≤ 90 cpm	> 90 cpm
<i>Hb</i>	> 11.5 gm/dl	≥ 10.5 gm/dl	< 10.5 gm/dl
<i>VES</i>	< 20 mm/h	≤ 30 mm/h	> 30 mm/h
<i>PCR</i>	Normal	≤ 30 mg/l	> 30 mg/l

Tabla 1

Los fármacos más utilizados son los *aminosalicilatos* orales como *mesalazina* y *sulfasalazina* en dosis de 3-4 g día, los que pueden administrarse en una toma única o fraccionada, según la preferencia del paciente dado que han demostrado igual eficacia.

En los casos de proctitis se puede utilizar *mesalazina* en formulación de supositorios a dosis de 1 g/día.

En los casos de colitis izquierda o extensa se puede asociar al tratamiento oral enemas o supositorios de *mesalazina*.

Frente al fracaso del tratamiento previo sin respuesta a las 2 a 4 semanas se deberá escalar en el tratamiento y pasar a corticoides vía oral en dosis de 0,8-1 mg/kg/día, con lo que se obtiene respuesta en aproximadamente el 60% de los pacientes.

De no objetivarse respuesta en 1 a 2 semanas se tratará como un brote severo.

Brote grave de CU

El brote grave de CU requiere ingreso hospitalario.

Se cuidará especialmente la nutrición, manteniendo la vía oral excepto casos muy puntuales.

Los exámenes a realizar incluyen:

- hemograma, glicemia
- ionograma (es muy importante descartar y tratar disionías),
- albúmina (esta última es criterio de severidad si está disminuida),
- VES/ PCR,
- creatinina, azoemia.

Otros estudios de sangre se ajustan a cada caso.

En materia fecal se solicita toxina y antígeno GDH para *Clostridium difficile*, y en los casos que sea el de-

but o ante sospecha, se pedirá coprobacteriológico y coproparasitario.

Se debe realizar radiografía simple de abdomen o tomografía y rectoscopia.

Cuando la actividad es clínicamente severa no es necesario conocer la extensión para iniciar el tratamiento. La exploración del recto con biopsias, es suficiente para confirmar diagnóstico y evaluar severidad. En estos casos la rectoscopia puede ser realizada sin preparación colónica.

Por la eventualidad de requerir terapia de rescate se solicitará serología viral y prueba de tuberculina o test de IGRA y radiografía de tórax.

Las medidas iniciales incluyen *corticoides endovenosos* a una dosis de 0,75-1 mg/kg peso al día. La dosis habitual de *hidrocortisona* es 100 mg cada 6-8 h. No debe olvidarse prevenir la trombosis asociando heparina de bajo peso molecular.

Se deben evitar los AINES y también los antiespasmódicos -sobre todo a altas dosis-, ya que favorecen la distensión colónica.

El seguimiento clínico será diario y si es muy severo cada 12 h, preferiblemente en forma conjunta por el gastroenterólogo y el cirujano.

Entre el tercer y quinto día se evalúa la respuesta al corticoide. La persistencia de más de 6-8 deposiciones al día con sangre, junto con una proteína C reactiva mayor de 45 mg/dl permiten predecir precozmente la corticorrefractoriedad.

No se debe prolongar más allá de los 7 días el tratamiento con corticoides si no se evidencia respuesta, debiendo descartarse cofactores de no respuesta como la *infección por CMV*, que de ser positiva debe tratarse con *ganciclovir* endovenoso.

Marcadores de falla de tratamiento

Valorar refractariedad del corticoide I/V

3-7 días

1. Clínicos

- Frecuencia defecatoria > 8/día

2. Laboratorio

- VES PCR ↑
- Albúmina ↓

3. RX Abdomen

- Dilatación > 5.5 cm colon transverso

4. Endoscopia

- úlceras profundas

Cuadro 2

De no haber infección por CMV debere iniciarse terapias de rescate. Las terapias de rescate pueden ser *médicas* o *quirúrgicas* (colectomía), siendo esta última de elección en caso de megacolon tóxico o de hemorragia masiva (Ver Cuadros 2 y 3).

Las terapias de rescate médicas incluyen la *ciclospolina endovenosa* o terapias biológicas con anti TNF alfa, en este caso el indicado es el *infiximab*.

Si hay respuesta al corticoide endovenoso a la semana se pasará a vía oral a una dosis equivalente para luego comenzar un descenso progresivo. No hay trabajos randomizados que valoren cuál es el método para descender el corticoide. Lo usual es mantener 40-60 mg hasta tener respuesta clínica (no más de 4 semanas) y luego disminuir 5-10 mg por semana hasta 20 mg y luego 2,5 mg/semana.

No es recomendable mantener el corticoide más de 12-16 semanas ya que no son efectivos para mantener la remisión.

Tratamiento de mantenimiento de la CU

Una vez inducida la remisión clínica, se debe continuar con un tratamiento procurando mantener la remisión, que dependerá de la gravedad del brote, del fármaco utilizado para conseguir la remisión y de la respuesta clínica.

En todos los casos es necesario monitorizar la respuesta al tratamiento y la presencia de efectos adversos de los medicamentos.

En relación a la remisión actualmente se recomienda, que el objetivo sea la remisión clínica, paraclínica y endoscópica.

La remisión clínica se puede evaluar por los mismos índices que se utilizaron al evaluar severidad, en la práctica se considera remisión clínica cuando se tiene una frecuencia < 3 por día, las heces son formadas, sin sangrado ni urgencia. Sin embargo, la remisión clínica tiene una sensibilidad del 86% lo que significa que hay pacientes que aun sin síntomas mantienen actividad inflamatoria.

En esta situación la recaída/empuje es más precoz, de allí que, además de la clínica, es necesario evaluar periódicamente la actividad paraclínica y lo ideal también endoscópica. La calprotectina fecal es un test no invasivo que se relaciona a la actividad de manera más sensible que la PCR.

La *endoscopia* es el método más específico, y en casos de pacientes que han presentado empujes severos es necesario corroborar la remisión a los 6-9 meses. La curación de la mucosa en la colitis ulcerosa se asocia con un riesgo menor de recaída clínica, hospitalización, colectomía y riesgo de neoplasia asociado con colitis.

Cuando no se logra mantener la remisión se debe optimizar el tratamiento.

Manejo en emergencia en paciente con diagnóstico o sospecha de empuje severo

Medidas iniciales

- Reposición hidroelectrolítica (*hipo K y Mg: dilatación intestinal*)
- Hidrocortisona 100 mg/8-6 h
- Tromboprofilaxis
- CC CP Toxina CD
- Rectosigmoidoscopia, Biopsia, CMV

Evitar

- AINES
- Antiespasmódicos
- Opioides
- Antidiarreicos

Cuadro 3

La optimización implica seleccionar la estrategia adecuada para cada paciente, de manera de controlar los síntomas rápidamente y lograr una remisión sostenida libre de esteroides, con buen perfil de seguridad.

El objetivo es cambiar la historia natural de la enfermedad, reducir las complicaciones, hospitalizaciones y cirugías, apuntando a mejorar la calidad de vida.

Tratamiento de mantenimiento tras un brote leve-moderado de CU

Tras inducir la remisión con mesalazina el mantenimiento puede ser con este fármaco a dosis de 1,5 a 3 g día. En los pacientes con proctitis puede indicarse el mantenimiento con supositorios de mesalazina a dosis de 1 g cada 2 a 3 días.

En aquellos casos que el brote haya sido moderado, pero refractario a corticoides, y hubiese requerido del empleo de fármacos anti TNF α como el **adalimumab** estos deben considerarse en el mantenimiento, así como tiopurinas como la **azatioprina**, o la asociación de ambos.

Tratamiento de mantenimiento tras un brote grave de CU

Cuando el brote se controló con corticoides, para mantenimiento se indicarán **aminosalicilatos o tiopurinas** de acuerdo a factores individuales.

En los casos de corticorefractariedad cuando se utilizó **ciclosporina** de rescate, se utilizará **tiopurinas** en el mantenimiento, en forma inmediata luego de

suspender la ciclosporina endovenosa o luego de un período de 3 meses de ciclosporina oral.

Cuando se obtuvo la remisión con un **anti TNF α** se continuará con infliximab, adalimumab o golimumab en asociación con **tiopurinas** para disminuir la formación de anticuerpos. La terapia combinada es la más eficaz.

Tratamiento de la corticodependencia

Esta se define 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 reintroducirlos en los 3 meses siguientes a su retirada.

Es importante actuar frente a esta situación dado que el uso frecuente o prolongado de corticoides genera efectos adversos inadmisibles.

El tratamiento inicial son las **tiopurinas** que logran la retirada del corticoide en al menos 2/3 de los pacientes. Las tiopurinas son fármacos de acción lenta, por lo que se recomienda su uso por al menos 3 a 6 meses antes de evaluar su eficacia. La dosis de **azatioprina** recomendada es de 2,5 mg/kg día y se debe monitorizar con hemograma y hepatograma sus posibles efectos adversos más frecuentes (*leucopenia, toxicidad hepática*). Si esta no es efectiva la siguiente opción es considerar los fármacos anti TNF α .

El tratamiento con anti TNF alfa, también requiere de monitoreo sobre todo de infecciones.

Recibido: 20/05/2017
Aprobado: 12/06/2017

Bibliografía

1. Gomollón F. Tratado de terapéutica en enfermedad inflamatoria intestinal. Nature publishing grup. 2014. Madrid, España.
2. Hinojosa del Val J, Nos Mateu P. Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. 6ª edición, Madrid: Ergon 2014.
3. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, for the European Crohn's and Colitis Organization [ECCO]; Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis 2017 jjx009. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjx009
4. J.K. Yamamoto-Furusho, F. Bosques-Padilla, J. de-Paula, et al. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American Crohn's and Colitis Organización. Revista de Gastroenterología de México. 2017; 82(1):46-84.