

Expertos Invitados

HAPLOTIPOS HLA DE RIESGO EN LA ENFERMEDAD CELIACA. ESTUDIO EN POBLACION DE NAVARRA (ESPAÑA)



Columnista Experta de SIIC
Dra. María A. Ramos Arroyo

Jefe de Sección de Genética Médica. Campo de especialización Genética Clínica

Introducción

La enfermedad celíaca (EC) es un trastorno que afecta la mucosa del intestino delgado proximal por intolerancia permanente al gluten. Es la enteropatía alimentaria más frecuente en los países occidentales, con una prevalencia estimada entre 0.3% y 1%. Típicamente se caracteriza por un síndrome de malabsorción con presencia de diarrea crónica, distensión abdominal o escaso desarrollo en peso y estatura (forma clásica), pero puede manifestarse de forma muy diversa con afección musculoesquelética, cutánea, hematológica o neurológica (formas no clásicas) e incluso parecer absolutamente asintomática.¹

La EC se puede considerar una enfermedad multifactorial, resultado de la compleja interacción de factores genéticos y ambientales (exposición a proteínas gliadina). La importancia de los factores genéticos de predisposición en la etiología de la EC se basa en diversos pilares de evidencia: a) una mayor prevalencia de la enfermedad (10% a 20%) en familiares de primer grado,² b) una tasa de concordancia en gemelos monozigóticos en torno del 70%,³ c) una fuerte asociación de la EC con ciertos alelos de sistema HLA (*human leucocyte antigen*) que codifican moléculas sumamente polimórficas, responsables de la presentación del antígeno peptídico a los receptores de células T en el proceso de activación de éstas.

La región del HLA, localizada en el brazo corto del cromosoma 6 (6p21.3), comprende un segmento de aproximadamente 4 Mb de ADN donde se localizan más de 200 genes. Sobre la base de las características funcionales de estos genes, la región se divide en tres partes, denominadas clases I, II y III. El papel del HLA como factor de susceptibilidad para la aparición de la EC se notificó hace 30 años, implicando inicialmente moléculas presentadoras de antígenos de clase I.⁴ Posteriormente se observó una asociación con distintos alelos de genes HLA de clase II⁵⁻⁶ (DR3, DR5 y DR7) y fue finalmente en 1983 cuando se demostró la asociación primaria de la EC con los alelos DQ2,^{7,8} en fuerte desequilibrio de ligamiento con los anteriores. La aparente función de distintos genes de clase III en el proceso de respuesta inmune propició la investigación de su posible papel como factores de susceptibilidad de desarrollar enfermedades como diabetes, EC, artritis reumatoidea, etc. Sin embargo, el fuerte desequilibrio de ligamiento entre los genes de la región HLA dificulta enormemente la determinación del efecto independiente de éstos.

El objetivo de este trabajo es revisar brevemente la información relevante sobre el papel de los genes del sistema HLA de clases II y III en la etiopatogénesis de la EC, y al mismo tiempo ofrecer resultados de nuestras propias investigaciones en la población de Navarra. Nuestro estudio incluye una muestra de 243 pacientes celíacos y 163 controles a los que se realizó análisis de los genes del sistema HLA- DQB1, HLA-DRB1 y del polimorfismo de la región reguladora 5' del gen HSP70- 1.⁹

Genes DQ y DR (HLA clase II)

El principal factor de riesgo de padecer EC identificado hasta el momento es la presencia del heterodímero DQ2 codificado por los alelos DQA1*05 y DQB1*02.

Estos alelos pueden estar dispuestos en un mismo cromosoma (haplotipo en cis) con el alelo DRB1*03 (DR3) o en distintos cromosomas (haplotipo en trans) con los alelos DRB1*11 o 12 (DR5) o DRB1*13 (DR6) y DRB1*07 (DR7) (tabla I).

Tabla I. Moléculas de susceptibilidad en la enfermedad celiaca

DQ	DQB1*-DQA1*-DRB1*	DQ-DR
DQ2 en cis	02-05-03	DQ2-DR3
DQ2 en trans	02-02-07	DQ2-DR7
	03-05-11/12/13	DQ7-DR5
DQ8	0302-03-04	DQ8-DR4

El 90% de los pacientes celíacos son portadores de DQB1*02, en tanto que sólo se observa en 20% a 30%, aproximadamente, de la población general.¹⁰ Sin embargo, la combinación de alelos DQB1, DRB1 varía considerablemente en frecuencia según las poblaciones. Así, en el norte de Europa, la gran mayoría de los pacientes celíacos son portadores del haplotipo DQB1*02-DRB1*03 en homocigosis, en tanto que en los países del sur de Europa la combinación en trans, codificada por DRB1*03-DQB1*02/DRB1*07-DQB1*02 o DRB1*11(*12)-DQB1*03/DRB1*07-DQB1*02, es bastante más común.^{11,12}

En la tabla II se detallan las frecuencias de los distintos haplotipos en la población celíaca de Navarra (España). Un 87.2% de los pacientes presentan un genotipo que codifica para la molécula DQ2, y que corresponde en su mayoría a los haplotipos DQ2-DR3 en homocigosis (11.9%) y los heterocigotos compuestos DQ2-DR3/DQ2-DR7 (35%).

Tabla II. Frecuencia de haplotipos HLA en población celiaca de Navarra (España)

HAPLOTIPO I		HAPLOTIPO II		Tipaje serológico	Frecuencia
DQB1	DRB1	DQB1	DRB1		
02	03	02	03	DQ2-DR3/ DQ2-DR3	29 (11,9 %)
02	03	02	07	DQ2-DR3/ DQ2-DR7	85 (35,0 %)
03	11/12/13	02	07	DQ7-DR5/ DQ2-DR7	24 (9,9 %)
02	03	03	04	DQ2-DR3/ DQ8-DR4	10 (4,1 %)
02	03	-	-	DQ2-DR3 / X	64 (26,3 %)
03	04	-	-	DQ8-DR4 / X	5 (2,1 %)
03	04	03	04	DQ8-DR4/ DQ8-DR4	3 (1,2 %)
OTROS					23 (9,5 %)
02	07	02	07	DR7-DQ2/ DR7-DQ2	3 (1,2 %)
02	-	03	-		2 (0,8 %)
02	-	-	-		11 (4,5 %)
03	-	-	-		4 (1,6 %)
03	-	03	-		2 (0,8 %)
-	-	-	-		1 (0,04 %)

X= Haplotipos distintos de DQB1*02-DRB1*03, DQB1*02-DRB1*07 y DQB1*03-DRB1*04

La molécula DQ8, codificada por los alelos DQA1*03-DQB1*0302 asociados a DRB1*04 (DR4) (tabla I), se considera clásicamente el segundo factor en importancia para la susceptibilidad a EC, si bien su efecto parece menos evidente.

El genotipo DQB1*03-DRB1*04 está presente en 7.4%, aproximadamente, de los pacientes celíacos de nuestra comunidad, la mitad de los cuales presentan además el haplotipo DQB1*02-DRB1*03. Sólo 9.5% de los casos no presentan ninguno de los haplotipos HLA de riesgo anteriormente mencionados, si bien la mayoría de ellos son portadores del alelo DQB1*02.

El llamativo incremento de los haplotipos DQ2-DR3 en homocigosis y dobles heterocigotos DQ2-DR3/DQ2-DR7 observado en diversas poblaciones sugiere que la susceptibilidad a padecer EC es dependiente del número de copias del heterodímero DQ2,^{9,13-14} e influye además en el tipo de manifestaciones clínicas y en la edad de comienzo de los síntomas. Diversos estudios avalan hasta el momento este supuesto, en la actualidad se postula que incluso las moléculas DQ2 codificadas por los alelos DQA1*02 y DQB1*02, con DRB1*07, podrían presentar antígenos al gluten, lo que condiciona mayor riesgo de EC a sus portadores.¹⁵ Es más, Karell y col.¹⁶ sugirieron recientemente que la presencia de una sola de las cadenas de la molécula DQ2 podría ser suficiente para conferir un incremento de riesgo a padecer EC.

La hipótesis del efecto de doble dosis de DQ2 se observa claramente en la población de Navarra. En nuestra muestra de estudio (tabla III) los heterocigotos compuestos DQB1*02-DRB1*03/DQB1*02-DRB1*07 y los homocigotos DQB1*02-DRB1*03 tienen un riesgo significativamente superior (OR: 8.2; IC: 4.0-17.6; $p = 1 \times 10^{-7}$ y OR = 22.0; IC: 3.6-902.1; $p = 1 \times 10^{-4}$, respectivamente) que los portadores heterocigotos DQB1*02-DRB1*03 (OR = 1.9; IC: 1.1-2.2; $p = 0.01$). Estos resultados son semejantes a los observados en otras poblaciones del sur de Europa,¹⁷ donde el genotipo DR3/DR7 es relativamente más frecuente que el DR3/DR3. Sin embargo, difieren de los publicados en la población del norte de Europa (Noruega y Suecia), donde este último genotipo de susceptibilidad es más común. En estas últimas poblaciones, en presencia de DQA1*05-DQB1*02, ambos genotipos confieren riesgo adicional semejante,^{12,18} lo que indica

que el efecto de las moléculas DQ2 codificadas por DQA1*05-DQB1*02(DR3) y DQA1*0201-DQB1*02(DR7) es comparable. La razón de estas diferencias entre poblaciones no es, hoy por hoy, conocida.

Tabla III. Riesgo para la enfermedad celiaca (EC) en función al genotipo HLA-DQB1 -DRB1

	CD	Controles	OR (IC)	p
DQ2-DR3/ X	64 (26,3)	26 (16,0)	^a 1,88 (1,1-2,2)	0,01
DQ2-DR3/ DQ2-DR3	29 (12,0)	1 (0,6)	^a 22,0 (3,6-902,1)	10 ⁻⁴
DQ2-DR3 DQ2-/DR7	84 (34,0)	10 (6,1)	^b 8,23 (4,0-17,6)	10 ⁻⁴
DQ2-DR7/ DQ3-DR5	24 (9,9)	5 (3,1)	3,46 (1,3-11,8)	0,01
DQ2-DR3 /DQ8-DR4	10 (4,1)	2 (1,2)	3,45 (0,7-23,0)	0,1
DQ8-DR4/ DQ8-DR4	3 (4,1)	0	--	--

X = genotipos diferentes a DR3-DQ2, DR7-DQ2 o DQ8-DR4

^a p=0,004

^b p=0,002

Recientemente se consideró la posibilidad de un efecto semejante respecto de la molécula DQ8.¹⁶ En nuestra población, el riesgo para la EC que confiere la presencia de los alelos DQB1*04 y DRB1*03 es poco evidente. Es importante reseñar, sin embargo, que un cuarto de los pacientes celíacos no portadores de DQB1*02-DRB1*03 presentan el haplotipo DQB1*04-DRB1*03. Además, la frecuencia de portadores homocigotos para DQ8 y los de dobles heterocigotos DQ2/DQ8 es superior entre los pacientes celíacos que entre los controles, pero en ninguno de los dos casos la diferencia alcanza significación estadística (tabla III). Es posible que el escaso número de pacientes portadores de dichos haplotipos dificulte en nuestra muestra la consecución de resultados claramente significativos.

Gen HSP70-1 (HLA clase III)

Las proteínas de *shock* térmico (heat shock [HSP]) son una familia de chaperonas cuya función fundamental es proteger las actividades vitales de la célula ante las agresiones o estrés externo. Pero también parecen tener un papel importante en el desarrollo de la autoinmunidad, en general, y en la patogénesis de las enfermedades autoinmunes en particular.¹⁹ Tres de los diversos genes de la familia *heat shock* se localizan en la región de HLA, circunstancia que hace especialmente interesante su estudio en relación con enfermedades de base inmunológica como la EC. En 1993, Partaner y col.²⁰ observaron una asociación entre el polimorfismo del gen HSP70-2 y la EC, si bien argumentaban que dicha asociación podría ser debido a desequilibrio de ligamiento entre dicho polimorfismo y el alelo DRB1*03. En 2001 nuestro grupo analizó las variantes alélicas de la región 5' del gen HSP70-1, y observó mayor frecuencia del alelo C en pacientes con EC, incluso en los casos negativos para el alelo DRB1*03, con el que se encuentra en desequilibrio de ligamiento.⁹ Estos resultados sugerían que el gen HSP70-1 podría ser un factor de susceptibilidad adicional en la aparición de la EC.

El incremento de la muestra de estudio, tanto de casos como de controles nos permite reevaluar dicho efecto y confirmar los resultados previamente publicados al respecto.

La frecuencia del alelo C de la HSP70-1 en nuestra población es significativamente superior en la población celíaca (60.6%) en relación con los controles (37.5%). Esta misma tendencia se observa independientemente de la presencia de los alelos DRB1*03 y DQB1*02, con los que se encuentra en desequilibrio de ligamiento, si bien el incremento no alcanza significación estadística (tabla IV). Con el fin de intentar definir este posible efecto del alelo HSP70-1*C analizamos el riesgo de los distintos genotipos considerados de susceptibilidad para la EC en nuestra población (DQB1*02-DRB1*03/DQB1*02-DRB1*03 o DQB1*02-DRB1*03/DQB1*02- DRB1*07), en relación con el genotipo de referencia, definido como aquel no portador de los mismos. Como se observa en la tabla V, la presencia del alelo C, tanto en heterocigosis como en homocigosis, representa un riesgo de padecer EC de 2 y 4 veces superior, respectivamente, en los no portadores de los haplotipos de riesgo DQ y DR. Del mismo modo, la presencia del alelo HSP70-1*C confiere un riesgo adicional de padecer EC en los portadores de los haplotipos de susceptibilidad, es especialmente llamativo en

los portadores homocigotos (OR = 47.7; CI: 10.9-419.3); $p = 10^{-7}$). A pesar de que este incremento de riesgo no alcanza en nuestra muestra significación estadística, probablemente debido al pequeño tamaño muestral, los resultados conjuntos del análisis sugieren que el alelo C de la HSP70-1 forma parte del haplotipo de riesgo en nuestra población y constituye un factor de susceptibilidad adicional para padecer EC.

Tabla IV. Frecuencia del alelo HPS70-1*C en pacientes celíacos y controles según su genotipo HLA-DQB1 y -DRB1

	DR3-positivo			DR3-negativo			Total		
	EC	Controles	p	EC	Controles	p	EC	Controles	p
DQ2-positivo	67,2 n=180	59,2 n=38	0,2	36,5 n=37	31,9 n=36	0,8	62,0 n=217	45,9 n=74	0,001
DQ2-negativo	50 n=1	66,7 n=3	0,7	39,3 n=14	26,5 n=68	0,4	38,5 n=13	28,2 n=71	0,4
Total	67,1 n=181	59,8 n=41	0,2	36,7 n=49	28,4 n=104	0,2	60,6 n=230	37,2 n=145	10 ⁻⁴

Tabla V. Riesgo de Enfermedad Celíaca en función de los genotipos HLA-DQB1, -DRB1 y HSP701.

DQB1	DRB1	HSP70	E. Celíaca	Control	OR (IC 95%)	p
1	03/03	*C				
02/02	03/07					
-	-	-	30	51	1 (referencia)	
-	-	C	86	75	^a 2,0 (1,1-3,5)	0,02
-	-	CC	31	13	^a 4,1 (1,7-9,7)	0,0004
+	+	-	9	1	^b 15,3 (1,9-683,4)	0,002
+	+	C	100	9	^b 18,9 (7,8-46,8)	10 ⁻⁷
+	+	CC	56	2	^c 47,7 (10,9-419,0)	10 ⁻⁷

^a p=0,04; ^b p=0,9; ^c p=0,4

El posible papel de la HSP70-1 en el complejo mecanismo etiopatogénico de la EC es hoy por hoy desconocido. Diversos estudios funcionales demostraron que la reacción en cascada que da lugar a la EC se inicia en el momento en que el gluten traspasa el epitelio del intestino y llega a la lámina propia. Allí, las moléculas HLA (DQ2 y DQ8) de las células presentadoras de antígenos, reconocen esas proteínas y las presentan a los receptores de células T CD4+, iniciándose la activación de los linfocitos T citotóxicos y la producción de citoquinas, así como el desarrollo de células B que producen anticuerpos contra el gluten y transglutaminasa. Como consecuencia, se produce hiperplasia de las células crípticas y la lesión de la mucosa intestinal. Las proteínas HSP son mediadoras en el proceso de plegamiento proteico y podrían jugar un papel importante en el procesamiento y presentación de antígenos.^{21,22} Es posible, por ello, que algunos de los polimorfismos de los genes HSP70 puedan modificar el complejo HLA-péptido de presentación a las células T receptoras, constituyendo así factores de susceptibilidad o protección para la EC en condiciones de estrés celular.

Es también posible, por otro lado, que el alelo HSP70-1*C sea parte de un haplotipo conservado del sistema HLA que a su vez incluya otros genes de susceptibilidad a desarrollar EC. La región genómica HLA alberga numerosos genes de interés por su papel en el proceso de autoinmunidad y su expresión en el epitelio intestinal, como el TNF2, MICA o MICB, entre otros. Sin embargo el fuerte desequilibrio de ligamiento que presentan estos genes con DQB1 y DRB1 dificulta la obtención de resultados claros respecto de su función como genes de susceptibilidad para desarrollar EC.²³⁻²⁶ A pesar de ello, la presencia de factores de riesgo dentro de la región HLA, además de la presencia de DQ2, parece actualmente evidente, por lo que la investigación en este campo continúa siendo de gran relevancia.

Consideraciones finales

El papel fundamental de los genes DQ como factores de susceptibilidad para padecer EC es hoy incuestionable. Sin embargo, quedan aún numerosos aspectos sin explicar que sin duda requieren investigación en mayor profundidad. ¿Cuál es el verdadero fundamento del efecto dosis del gen

DQB1*02? ¿Existe ese mismo efecto con respecto a la molécula DQ8? ¿Por qué el riesgo asociado al genotipo DR3/DR3 es semejante al conferido por DR3/DR7 entre la población del norte de Europa y diferente en Europa del sur? ¿Cuál es el verdadero significado de la aparente asociación de otros genes de las regiones I (MICB) y III (MICA, TNF, HSP70-1) del sistema HLA, descritas en diversas poblaciones? ¿Existen otros genes de susceptibilidad fuera de la región HLA? La resolución de estas dudas y el conocimiento preciso del mecanismo de acción de éstos y otros genes requerirá tanto la continuación de los estudios genéticos como los avances en la investigación de sus funciones a nivel tisular.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maki M, Collin P. Coeliac disease. *Lancet* 1997 Jun 14; 349(9067):1755-9.
2. Maki M, Holm K, Lipsanen V y col. Serological markers and HLA genes among healthy first-degree relatives of patients with coeliac disease. *Lancet* 1991 Nov 30; 338(8779):1350-3.
3. Polanco I, Biermond I, Van Leeuwen A y col. Gluten sensitive enteropathy in Spain: genetic and environmental factors. In: *The genetics of coeliac disease*. Ed McConnel RB. MTP Press, Lancaster, 1981, pp:211-231.
4. Stokes PL, Asquith P, Holmes GK y col. Histocompatibility antigens associated with adult coeliac disease *Lancet* 1972 Jul 22; 2(7769):162-4.
5. Keuning JJ, Pena AS, Van Leeuwen A y col. HLA-DW3 associated with coeliac disease. *Lancet* 1976 Mar 6; 1(7958):506-8.
6. Mearin ML, Biemond I, Pena AS y col. HLA-DR phenotypes in Spanish coeliac children: their contribution to the understanding of the genetics of the disease. *Gut* 1983 Jun; 24(6):532-7.
7. Tosi R, Vismara D, Tanigaki N y col. Evidence that celiac disease is primarily associated with a DC locus allelic specificity *Clin Immunol Immunopathol.* 1983 Sep; 28(3):395-404.
8. Sollid LM, Markussen G, Ek J y col. Evidence for a primary association of celiac disease to a particular HLA-DQ alpha/beta heterodimer. *J Exp Med.* 1989 Jan 1; 169(1):345-50.
9. Ramos Arroyo MA, Feijoo E, Sanchez Valverde F y col. Heat-shock protein 70-1 and HLA class II gene polymorphisms associated with celiac disease susceptibility in Navarra (Spain). *Hum Immunol.* 2001 Aug; 62(8):821-5.
10. Herrera M, Theiler G, Augustovski F y col. Molecular characterization of HLA class II genes in celiac disease patients of Latin American Caucasian origin. *Tissue Antigens* 1994 Feb; 43(2):83-7.
11. Tighe MR, Hall MA, Barbado M y col. HLA class II alleles associated with celiac disease susceptibility in a southern European population *Tissue Antigens.* 1992 Aug; 40(2):90-7.
12. Ploski R, Ascher H, Sollid LM. HLA genotypes and the increased incidence of coeliac disease in Sweden. *Scand J Gastroenterol.* 1996 Nov; 31(11):1092-7.
13. Fernandez Arquero M, Figueredo MA, Maluenda C y col. HLA-linked genes acting as additive susceptibility factors in celiac disease. *Hum Immunol* 1995 Apr; 42(4):295-300.
14. Ploski R, Ek J, Thorsby E y col. On the HLA-DQ(alpha 1*0501, beta 1*0201)- associated susceptibility in celiac disease: a possible gene dosage effect of DQB1*0201. *Tissue Antigens* 1993 Apr; 41(4):173-7.
15. Vader W, Stepniak D, Kooy Y y col. The HLA-DQ2 gene dose effect in celiac disease is directly related to the magnitude and breadth of gluten-specific T cell responses. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003 Oct 14; 100(21):12390-5.
16. Karell K, Louka AS, Moodie SJ y col. European Genetics Cluster on Celiac Disease. HLA types in celiac disease patients not carrying the DQA1*05-DQB1*02 (DQ2) heterodimer: results from the European Genetics Cluster on Celiac Disease. *Hum Immunol.* 2003 Apr; 64(4):469-77.
17. Meddeb-Garnaoui A, Zeliszewski D, Mougnot JF y col. Reevaluation of the relative risk for susceptibility to celiac disease of HLA-DRB1, -DQA1, -DQB1, -DPB1, and -TAP2 alleles in a French population. *Hum Immunol* 1995 Jul; 43(3):190-9.
18. Louka AS, Nilsson S, Olsson M y col. HLA in coeliac disease families: a novel test of risk modification by the 'other' haplotype when at least one DQA1*05- DQB1*02 haplotype is carried. *Tissue Antigens.* 2002 Aug; 60(2):147-54.
19. Van Buskirk AM, DeNagel DC, Guagliardi LE y col. Cellular and subcellular distribution of PBP72/74, a peptide-binding protein that plays a role in antigen processing. *J Immunol.* 1991 Jan 15; 146(2):500-6.
20. Partanen J, Milner C, Campbell RD y col. HLA-linked heat-shock protein 70 (HSP70-2) gene polymorphism and celiac disease. *Tissue Antigens.* 1993 Jan; 41(1):15-9.
21. Gruen JR, Weismann SM. Human MHC class III and IV genes and disease associations. *Frontiers in Bioscience* 2001; 6:960-972.
22. Georgepoulos C, Welch WJ: Role of the major heat shock proteins as molecular chaperones. *Annu Rev Cell Biol* 1993; 9:601-03.
23. McManus R, Moloney M, Borton y col. Association of celiac disease with microsatellite polymorphisms close to the tumor necrosis factor genes. *Hum Immunol* 1996; 45:24-31.
24. De la Concha EG, Fernández Arquero M, Vigil P y col. Celiac disease and TNF promoter polymorphisms. *Hum Immunol* 2000; 61:513-17.
25. Bolognesi E, Kareti K, Percopo y col. Additional factor in some HLA DR3/DQ2 haplotypes confers a fourth increased genetic risk of celiac disease. *Tissue Antigens* 2003; 61:308-316.
26. Louka AS, Sollid LM. HLA in coeliac disease: unravelling the complex genetics of a complex disorder. *Tissue Antigens.* 2003 Feb; 61(2):105-17.

TRATAMIENTO QUIRURGICO DE LA COLITIS ULCERATIVA CRONICA INESPECIFICA. EXPERIENCIA EN UN SERVICIO DE CIRUGIA COLORRECTAL



Columnista Experto de SIIC
Dr. Paulino Martínez Hernández-Magro

Médico de Base. Servicio de Cirugía de Colon y Recto. Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS. México DF. Campo de especialización Cirugía General y Coloproctología

Introducción

El término enfermedad inflamatoria intestinal es utilizado para describir dos condiciones de etiología indeterminada: la colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) y la enfermedad de Crohn. La colitis ulcerativa es una enfermedad inflamatoria crónica, con una incidencia aproximada de 5 por 100 000 personas por año en Europa y Estados Unidos, es más común en pacientes de raza blanca, población judía y de países occidentales, afecta con frecuencia bimodal a pacientes de 20 a 30 años y el segundo pico después de los 50 años. Se sugiere una causa ambiental, sin embargo los esfuerzos para identificar el agente etiológico fracasaron, las dos áreas de investigación continúan siendo la inmunológica y la infectológica.

El tratamiento difiere de acuerdo con la fase clínica de la enfermedad, en un inicio es médico, incluye modificaciones dietéticas y fármacos como mesalazina, esteroides (prednisona, budesonida, etc.) y en casos muy seleccionados terapia inmunosupresora. El tratamiento quirúrgico está indicado cuando existe fracaso del tratamiento médico, manifestaciones extracolónicas intolerables, megacolon tóxico, estenosis, displasia o degeneración maligna, raramente hemorragia y, en niños y adultos jóvenes, retraso en el crecimiento. El propósito de este artículo es evaluar las indicaciones quirúrgicas, el tipo de procedimiento quirúrgico realizado y determinar los resultados mediatos y a largo plazo en pacientes con CUCI intervenidos quirúrgicamente en un servicio de cirugía colorrectal.

Material y métodos

Estudio retrospectivo, descriptivo y transversal. Se revisaron los expedientes de todos los pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico por CUCI en el Servicio de Colon y Recto del Hospital de Especialidades del CMN SXXI, en el período de marzo de 1996 a marzo de 2004. De todos los pacientes se obtuvieron datos demográficos, tiempo de evolución con CUCI, duración de tratamiento médico, tratamientos quirúrgicos previos por CUCI, indicaciones para tratamiento quirúrgico, tipo de tratamiento quirúrgico, evolución posoperatoria (de acuerdo con complicaciones relacionadas con el procedimiento y mortalidad) y satisfacción personal con el procedimiento quirúrgico de acuerdo con la escala de calidad de vida de Karnofsky en los pacientes con reconstrucción por medio de un reservorio íleo-anal. El seguimiento se realizó en la consulta externa del hospital una vez que los pacientes fueron dados de alta.

Resultados

En el servicio tenemos 136 pacientes en control por CUCI, corroborada por histología; la mayoría con respuesta adecuada al tratamiento médico. Se obtuvieron los datos de 39 pacientes que requirieron cirugía, de los cuales 22 eran de sexo femenino (56.4%) y 17 de sexo masculino (43.5%). Con edades de 21 a 72 años, media de 42 años. El tiempo de evolución con CUCI a partir de su diagnóstico, varió de 2 a 10 años, todos los pacientes recibieron tratamiento médico previo a cirugía durante periodos de 6 meses a 9 años, la indicación del tratamiento quirúrgico fue, en 23 pacientes (58.9%), fracaso de la respuesta al tratamiento médico, la cual se definió como presencia de actividad del CUCI a pesar de dosis máximas de mesalazina (6 g al día) y esteroides (más de 20 mg de prednisona al día) (figura 1); en 12 pacientes la indicación fue reactivación del remanente rectal por cirugía previa incompleta (30.7%), los cuales habían sido sometidos a colectomía subtotal (en otros servicios); 3 pacientes (7.6%) que deseaban tener integridad gastrointestinal, con colectomía subtotal e ileostomía terminal, sin actividad en remanente rectal

por más de 4 años, y un paciente con colon tóxico que requirió cirugía de urgencia (2.5%). La extensión de la enfermedad fue principalmente de tipo pancolitis (tabla I).



Figura 1. Imagen endoscópica, colitis ulcerativa activa, presencia de pseudopólipos.

Tabla I. Extensión de la enfermedad.

Pancolitis	13
Extensa	6
Izquierda	2
Proctosigmoiditis	6
No clasificada	12*

* Pacientes operados en otro servicio.

Los procedimientos quirúrgicos realizados fueron: colectomía subtotal más ileostomía terminal de urgencia en el paciente que desarrolló colon tóxico; proctocolectomía interesfintérica con ileostomía terminal, en 10 pacientes; proctectomía interesfintérica más ileostomía terminal, en 6 (en los cuales se demostró alteración de la función esfintérica por medio de ultrasonido endoanal y electromiografía); anastomosis ileorrectal, en 3 pacientes; proctocolectomía (figura 2) con reservorio ileoanal en "J", en 13 pacientes, y proctectomía con reservorio ileoanal en "J", en 6 pacientes.

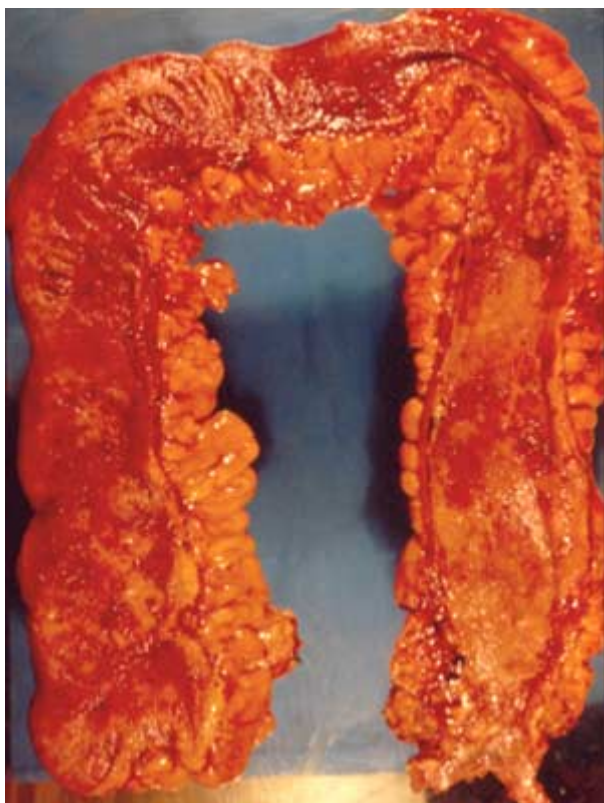


Figura 2. Pieza quirúrgica. Proctocolectomía total.

Colectomía subtotal e ileostomía terminal

Este procedimiento se realizó sólo en un paciente de 56 años, admitido en urgencias por un cuadro de dolor abdominal, con diagnóstico de CUCI 2 años antes de su ingreso; el paciente había suspendido su tratamiento médico por sentir mejoría. En la evaluación inicial se hallaba con dolor abdominal generalizado y signos francos de irritación peritoneal, taquicárdico, hipertérmico, su biometría hemática indicaba leucocitosis de 23 000 y las radiografías de abdomen mostraban dilatación importante del colon y presencia de aire libre subdiafragmático. El paciente se sometió a cirugía de urgencia con diagnóstico de colon tóxico, se le realizó colectomía subtotal e ileostomía terminal, el colon se hallaba dilatado, con zonas de isquemia y microperforaciones. El tiempo quirúrgico fue de 3 horas, con hemorragia intraoperatoria calculada en 500 cc. El paciente fue admitido en la unidad de terapia intensiva y falleció al tercer día de la cirugía por choque séptico.

Proctocolectomía interesfintérica e ileostomía terminal

Este procedimiento se realizó en 10 pacientes, con edades de 39 a 65 años, media de 42.6, se determinó realizar ileostomía terminal debido a que los pacientes no contaban con criterios para reconstrucción íleo-anal (integridad neuromuscular del complejo esfintérico). El tiempo quirúrgico promedio en este grupo fue de 4 horas y 25 minutos, con hemorragia intraoperatoria de 650 cc en promedio. En este grupo no se presentó mortalidad operatoria, uno de los pacientes presentó como complicación mediata candidiasis sistémica, que se manejó con anfotericina B, y otro, un cuadro de íleo posquirúrgico prolongado que se resolvió con manejo médico. No hubo complicaciones a largo plazo.

Proctectomía interesfintérica e ileostomía

Seis pacientes fueron sometidos a este procedimiento debido a que habían sido tratados con colectomía subtotal con persistencia de remanente rectal, el cual se había reactivado. La edad promedio de los pacientes fue de 51.6 años, también presentaron contraindicación para reconstrucción íleo-anal. El tiempo quirúrgico fue en promedio de 5 horas y la hemorragia calculada de 350 cc en promedio, no se registró mortalidad operatoria; como complicaciones asociadas al procedimiento un paciente presentó un cuadro de flebitis que se manejó con medidas locales y medicamento. El tiempo de seguimiento en este grupo es de 9 meses a 6 años. No se presentaron complicaciones a largo plazo.

Anastomosis ileorrectal

Este procedimiento se realizó en 3 pacientes, dos de los cuales habían sido sometidos a colectomía subtotal y habían permanecido sin actividad en el remanente rectal por más de 4 años y deseaban tener integridad gastrointestinal, el otro paciente, que no había tenido descendencia, sin actividad rectal, prefirió este procedimiento. La edad promedio fue de 50 años, el tiempo quirúrgico fue de 3.1 horas y hemorragia transoperatoria de 393 cc en promedio. No se registraron complicaciones ni mortalidad quirúrgica en este grupo, el seguimiento es de 5 a 8 años. Los pacientes continúan en control en la consulta en la cual se les realiza rectosigmoidoscopia para evaluar el remanente rectal, todos los pacientes continúan con tratamiento médico (supositorios rectales de mesalazina).

Reservorio ileoanal

En nuestro servicio se realiza reservorio ileoanal en "J" (figura 3) con los siguientes criterios de selección: pacientes menores de 60 años, con integridad neuromuscular del esfínter anal comprobado mediante US endoanal y electromiografía, sin cáncer de recto, siempre en cirugía electiva; contraindicaciones relativas: pacientes obesos y de elevada estatura.

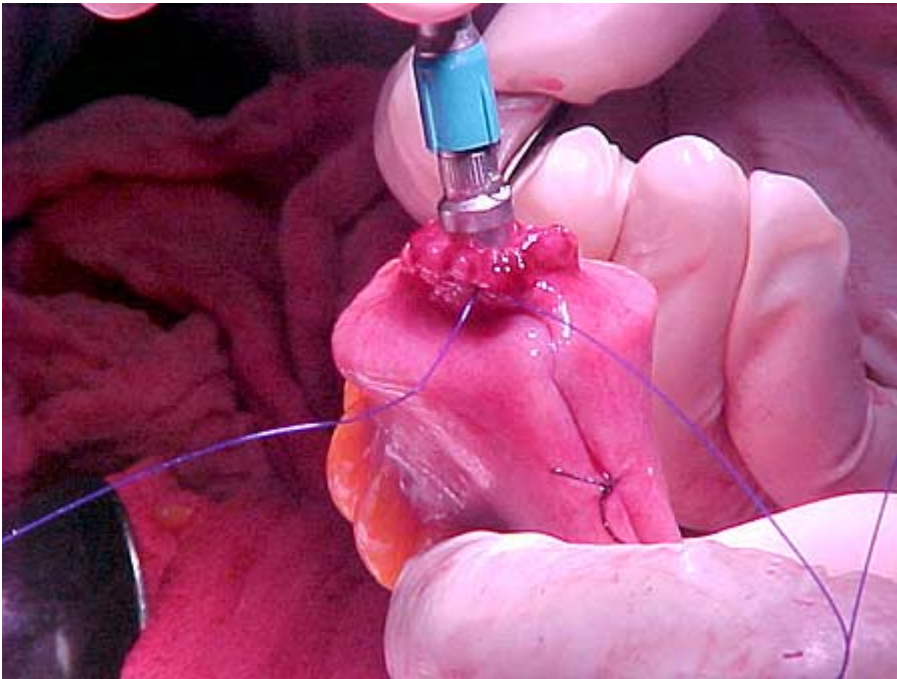


Figura 3. Realización de reservorio ileal.

Previamente a la cirugía se debe verificar que se cuenta con el material quirúrgico necesario (equipos de sutura mecánica, instrumental para cirugía pélvica, etc.); pierneras con medias de compresión neumática intermitente; preparación colónica adecuada; la mayoría de los pacientes requieren una dosis de esteroides de estrés debido a que por lo general se encuentran recibiendo tratamiento médico con esteroides; el abordaje debe ser por la línea media, para mejor exposición, y al término de la cirugía recomendamos dejar una ileostomía en asa de protección. Tuvimos 7 pacientes masculinos (36.8%) y 12 femeninos (63.2%).

Proctocolectomía total y reservorio ileoanal

Se realizó en 13 pacientes. Todos los pacientes sometidos a reconstrucción por medio de reservorio ileoanal fueron estudiados con US endoanal y electromiografía, los pacientes que no presentaron integridad del complejo esfintérico se excluyeron para este tipo de reconstrucción. En este grupo la edad varió de 28 a 49 años, media de 39.6. El tiempo quirúrgico varió de 4 a 7 hs con promedio de 5.7. La hemorragia intraoperatoria se calculó de 600 a 1 200 cc (media de 758 cc). El seguimiento fue durante la consulta externa, de 7 meses a 8 años, y se realizó cierre de ileostomía a las 6 a 8 semanas, se realizó estudio contrastado del reservorio previo al cierre para evaluar su integridad (figura 4). Los pacientes informaron 4 a 6 defecaciones al día y 1 a 2 nocturnas, todos los pacientes refirieron satisfacción con el procedimiento de acuerdo con la escala de calidad de vida de Karnofski, la cual se aplicó a los 6 meses del procedimiento (9 pacientes refirieron 90 puntos y 4 pacientes, 80) (tabla 2) y ningún paciente suspendió su tratamiento médico, excepto uno al que

posteriormente, en el estudio histopatológico definitivo, se confirmó con enfermedad de Crohn.

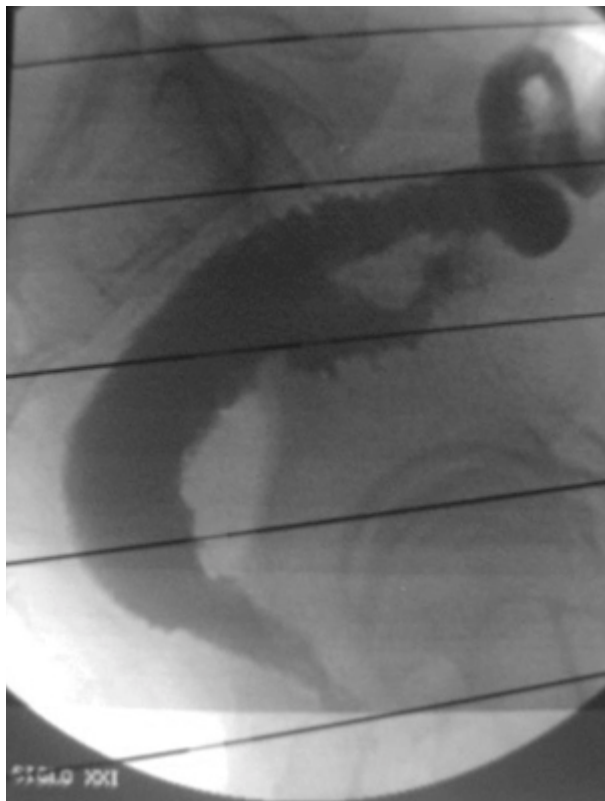


Figura 4. Estudio contrastado del reservorio en el que se comprueba su integridad.

Tabla 2.

ESCALA DE CALIDAD DE VIDA DE KARNOFSKY.

100	Normal, sin quejas, faltan indicios de la enfermedad.
90	Capaz de llevar a cabo actividad normal, pero con signos y síntomas leves.
80	Actividad normal, con esfuerzo, unos signos y síntomas morbosos.
70	Capaz de cuidarse, pero incapaz de llevar a cabo actividad normal, o trabajo activo.
60	Requiere atención ocasional, pero satisface la mayoría de sus necesidades.
50	Necesita ayuda importante y asistencia médica frecuente.
40	Incapaz, necesita ayuda y asistencia especiales.
30	Totalmente incapaz, necesita hospitalización y tratamiento de soporte activo.

Se presentaron complicaciones relacionadas al procedimiento en 2 pacientes (15.3%): fístula del asa eferente del reservorio a piel en 2 pacientes, los cuales se manejaron con resección del orificio fistuloso en su origen en el asa eferente, por medio de engrapadora lineal cortante, uno de ellos además con eyaculación retrógrada (14.2% de los pacientes masculinos); una paciente presentó fístula en la anastomosis baja antes del cierre de ileostomía, la cual se cerró por vía transanal, y otra presentó un cuadro de oclusión intestinal que no se resolvió con manejo conservador y ameritó laparotomía con liberación de adherencias. Como complicación a largo plazo, en este grupo uno de los pacientes presentó pouchitis que respondió al manejo con metronidazol 500 mg cada 8 hs (7.6%).

Proctectomía y reservorio ileoanal

Este procedimiento se realizó en 6 pacientes que habían sido sometidos a cirugía incompleta con

presencia del remanente rectal, sin embargo cumplían criterios para reconstrucción ileoanal. La edad en este grupo varió de 29 a 48 años con media de 37. El tiempo quirúrgico fue de 4 a 6 hs, con hemorragia transoperatoria de 500 a 1 050 cc (media de 640 cc). No hubo mortalidad operatoria, las complicaciones (eventración) en este grupo se registraron en un paciente (16.6%). El seguimiento fue de 8 meses a 7.5 años, a los pacientes se les realizó cierre de ileostomía de protección en un tiempo de 6 a 8 semanas y las características de las evacuaciones fueron similares a las del grupo previo. A estos pacientes también se les realizó a los 6 meses la encuesta de calidad de vida, refirieron satisfacción (4 pacientes, 90 puntos, y 2 pacientes, 80). Todos suspendieron la ingesta de medicamentos.

En el grupo de los pacientes sometidos a reconstrucción con reservorio ileoanal (proctectomía complementaria y proctocolectomía total) en el estudio histopatológico definitivo de la pieza quirúrgica se informaron 2 pacientes con colitis indeterminada y 2 pacientes con enfermedad de Crohn, los cuales habían sido diagnosticados previamente como CUCI; un paciente con enfermedad de Crohn presentó fistulización recurrente del reservorio, por lo que tuvo que ser resecado (5.2%); el otro paciente se encuentra actualmente asintomático pero continúa su tratamiento médico con mesalazina, los 2 pacientes con colitis indeterminada por el momento permanecen asintomáticos.

Discusión

Entre los años 640 a.C. y 170 d.C, Hipócrates, Aretius de Capadocia y Sorano de Efeso, entre otros, mencionaron un tipo de diarrea crónica asociada a hemorragia y úlceras del intestino que parecían diferentes de otros tipos de diarrea y podían clasificarse como colitis ulcerativa.¹

Wilks y Moxon, en 1875, fueron los primeros en definir la colitis ulcerativa como entidad patológica específica.² En 1862, Haberson describió los clásicos pseudopólipos de la colitis ulcerativa.³ Hasta el siglo XIX no se estableció el posible papel de la cirugía para tratamiento del CUCI, cuando Mayo y Robson, en 1893, realizaron una colostomía en una mujer con colitis ulcerativa, a través de la cual el colon inflamado podía ser irrigado.⁴

Hasta antes de la Segunda Guerra Mundial muchos cirujanos habían adoptado la apendicectomía como método de elección para el tratamiento quirúrgico del CUCI, Brown describió las ventajas de la ileostomía y apoyó el concepto de derivación del contenido fecal como forma de tratamiento.⁵

Brian Brooke realizó una proctocolectomía con ileostomía en una etapa, la cual permaneció como estándar quirúrgico por muchos años.⁶ Stanley Aylett encabezó la propuesta de realizar anastomosis ileorectal.⁷ Nils Kock revolucionó el concepto de continencia creada quirúrgicamente con su ileostomía continente y estableció la vía para el reservorio ileoanal.⁸

El desarrollo de anastomosis ileoanal debe ser acreditado a Ravitch y Sabiston, quienes en 1947 la realizaron en dos pacientes con CUCI. Champeau, en 1950, realizó el primer reservorio en "J". Parks, Nicholls y Belliveau, en 1978, informaron su experiencia con el reservorio en "S", iniciando la era moderna en el tratamiento quirúrgico del CUCI.⁹ El reservorio ileoanal se considera actualmente como el *gold standard* en el tratamiento quirúrgico del CUCI por la mejor calidad de vida que se obtiene con la conservación de los esfínteres,¹⁰⁻¹² el reservorio elaborado con ramas de 15 a 20 cm es el ideal.¹³ Recomendamos realizar ileostomía temporal en asa de protección para disminuir el riesgo de posibles complicaciones como fuga anastomótica, sepsis pélvica y peritonitis; algunos autores recomiendan cirugía en un solo tiempo sin estoma de protección, sin embargo esto se asocia con riesgo elevado de mortalidad.¹⁴ No hay ventaja funcional en la realización del reservorio ileoanal con la técnica de doble engrapado y la realizada manualmente,^{15,16} sin embargo sí hay diferencia en cuanto al tiempo quirúrgico. Los pacientes con anastomosis bajas con porciones distales cortas en el conducto anal tienen mejor resultado funcional.¹⁷ En nuestro servicio no se realizaron reservorios en pacientes mayores de 60 años.

Bauer, en su estudio, encontró que no había diferencia en cuanto a complicaciones y resultados funcionales en pacientes mayores de 50 años al compararlos con pacientes jóvenes.¹⁸

La principal complicación de la proctocolectomía restauradora es la "pouchitis", que se produce entre 20% y 30% de los casos, la mayoría responde al tratamiento con metronidazol.¹¹ Se recomienda precaución al realizar proctocolectomía restauradora en pacientes con diagnóstico de colitis indeterminada debido a un número significativo de complicaciones relacionadas con el reservorio, y al descubrimiento posterior de enfermedad de Crohn subyacente.^{19,20} En nuestro estudio, en 4 pacientes que habían sido diagnosticados previamente con CUCI, el criterio cambió al revisar la pieza quirúrgica.

En nuestro servicio recomendamos realizar colectomía subtotal sólo en casos de urgencia, como en el colon tóxico, ya que éste presenta una alta tasa de mortalidad (aproximadamente 30%), la cual se incrementa con la realización de procedimientos mayores.²¹ En nuestro informe previo²² y en el

estudio actual no encontramos diferencias en cuanto a tiempo quirúrgico o a hemorragia intraoperatoria entre los pacientes que se sometieron a cirugía –en un tiempo que varió de 4 a 7 hs, con 758 cc de hemorragia– con los sometidos a cirugía complementaria –4.43 hs, con 600 cc de hemorragia–, sin embargo, si tomamos en cuenta el tiempo quirúrgico y la hemorragia del primer procedimiento sí parecen existir diferencias, por lo que recomendamos que el tratamiento quirúrgico del CUCI sea electivo y en un solo tiempo, para evitar someter al paciente a un doble riesgo quirúrgico-anestésico, así como por la imposibilidad de reconstrucción posterior debida a adherencias y la imposibilidad para llevar el reservorio hasta el hueco pélvico. La mayoría de nuestros pacientes expresaron satisfacción con el tratamiento quirúrgico, con una calidad de vida adecuada. No tuvimos mortalidad asociada a la reconstrucción con reservorio ileoanal, sólo se perdió un reservorio por hallazgo subsecuente de enfermedad de Crohn y las complicaciones pueden ser manejadas sin riesgo elevado.

Luna y col. realizaron reservorio ileoanal en 11 pacientes, las indicaciones fueron: poliposis adenomatosa familiar (PAF), en 4; PAF y cáncer colorrectal, en 3; cáncer colorrectal metacrónico, en 3, y CUCI más cáncer de colon derecho, en 1; con resultados similares en cuanto a tiempo quirúrgico (336 min. promedio) y a hemorragia intraoperatoria (600 ml), no se registró mortalidad posoperatoria. Con eyaculación retrógrada en 2 pacientes (25% de los hombres) e impotencia en 1 (12.5% de los hombres).²³ Nuestra opinión es no realizar reservorio ileoanal en pacientes con cáncer de recto debido a que en caso de recurrencia local se deberá aplicar radioterapia lo que ocasionaría morbilidad en el reservorio por enteritis posradiación.

Conclusiones

La colitis ulcerativa tiene indicaciones quirúrgicas específicas y es recomendable una consulta quirúrgica temprana, lo que mejora los resultados y el pronóstico para el paciente. El reservorio ileoanal es actualmente el *gold standard* del tratamiento quirúrgico para CUCI, ya que al realizar cirugía conservadora de esfínteres se erradica la enfermedad y se recobra la salud, lo que mejora la calidad de vida; además se impide el desarrollo de manifestaciones extracolónicas (colangitis esclerosante, espondilitis anquilosante, eritema nodoso, pioderma gangrenoso y uveítis) y se evita el desarrollo de neoplasias colorrectales, debe realizarse siempre en forma electiva. La colectomía subtotal sólo debe reservarse para casos que requieran cirugía de urgencia, como megacolon tóxico.

Los autores no manifiestan conflictos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sorano de Efeso (117 d.C.) citado por Mettler CC. History of medicine. Philadelphia; Blakiston, 1947.
2. Wilks S, Moxon W. Lectures on pathological anatomy. 2nd ed. London; J&A Churchill, 1875.
3. Alexander-Williams J. Historical review. In: Inflammatory Bowel diseases. 3ra ed. New York; Churchill Livingstone, 1997:3-10.
4. Mayo-Robson AR. Case of colitis with ulcerative colitis treated by inguinal colostomy. Trans Clin Soc London 1893; 26:213-215.
5. Bown JY. The value of complete physiological rest of the large bowel in the treatment of certain ulcerative and obstructive lesions of this organ. Surg Gynecol Obstet 1913; 16:610-613.
6. Brooke B. Historical perspective. In: Alternatives to conventional ileostomy. Chicago; Year Book Medical Publishers. 1985; 19-28.
7. Loygue J, Levy E, Malafosse M et al. Faut-il conserver le rectum lors du traitement chirurgical de la recto-colite ulcero-hémorragique? Etude de 198 tentatives de conservation rectale. Gastroenterol Clin Biol 1981; 5:1146-1154.
8. Kock NG. Continent ileostomy. In: Alternatives to conventional ileostomy. Chicago; Year Book Medical Publishers; 1985; 133-145.
9. Parks AG, Nicholls RJ, Belliveau P. Proctocolectomy with ileal reservoir and anal anastomosis. Br J Surg 1980; 67:533-538.
10. McIntyre PB, Pemberton JH, Wolff BG et al. Comparing functional results one year and ten years after ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis. Dis Colon Rectum 1994; 37:303-307.
11. Keränen U, Luukkonen P, Järvinen H. Functional results after restorative proctocolectomy complicated by pouchitis. Dis Colon Rectum 1997; 40:764-769.
12. Zmora O, Efron JE, Nogueras J et al. Reoperative abdominal and perineal surgery in ileoanal pouch patients. Dis Colon Rectum 2001; 44:1310-1314.
13. Farouk R, Pemberton JH. Opciones quirúrgicas para la colitis ulcerativa. Clínicas quirúrgicas de Norteamérica. 1997; 1:89-98.
14. Williamson MER, Lewis WG, Sagar PM et al. One Stage restorative proctocolectomy without temporary ileostomy for

- ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:1019-1022.
15. McIntyre PB, Pemberton JH, Beart RW et al. Double stapled vs handsewn ileal pouch anal anastomosis in patients with chronic ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:430-433.
 16. Parc YR, Radice E, Dozois RR. Surgery for ulcerative colitis: Historical perspective: A century of surgical innovations and refinements. *Dis Colon Rectum* 1999; 42:299-306.
 17. Annibali R, Öresland T, Hultén L. Does the level of stapled ileoanal anastomosis influence physiologic and functional outcome?. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:321- 329.
 18. Bauer JJ, Gorfine SR, Gelernt I et al. Restorative proctocolectomy in patients older than fifty years. *Dis Colon Rectum* 1997; 40:562-565.
 19. Marcello P, Schoetz DJ Jr, Roberts PL et al. Evolutionary changes in the pathologic diagnosis after the ileoanal pouch procedure. *Dis Colon Rectum*. 1997; 40:263-269.
 20. Breen EM, Schoetz DJ Jr, Marcello P et al. Functional results after perineal complications of ileal pouch.anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:691- 695.
 21. Corman ML Ulcerative colitis. En "Colon and rectal surgery" 4ª edición, Philadelphia PA. Lippincot-Raven editores. Capítulo 29, 1998, 1079-1192.
 22. Martínez HMP, Villanueva SE, Alvarez-Tostado FJF, Gutiérrez RA. Tratamiento quirúrgico de la colitis ulcerativa crónica inespecífica. Experiencia de 5 años. *Rev Gastroenterol Mex*. 2002; 67:179-185.
 23. Luna Pérez P, Rodríguez-Coria DF, Sánchez-Maldonado W y col. Proctocolectomía con ileoanoanastomosis: Morbilidad y resultados funcionales en pacientes con y sin cáncer colorrectal. *Rev Gastroenterol Méx* 1996; 61(3):184- 192.

Trabajos Distinguidos, Serie Gastroenterología, integra el Programa SIIC de Educación Médica
Continuada