

Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Pautas de Tratamiento

Guías de Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son las formas principales de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), y presentan un amplio espectro de heterogeneidad clínica. El tratamiento de la EII se basa en la correcta clasificación de la actividad y los patrones de la enfermedad, los objetivos adecuados, los factores predictivos, los criterios de eficacia y la seguridad de los medicamentos.

Como afecciones complejas, recurrentes y de por vida, los costos médicos asociados con la atención de las principales formas de EII (EC y CU) pueden ser comparables a los de las principales enfermedades crónicas como la diabetes mellitus y el cáncer.

Factores de riesgo de la EII:

- Tabaquismo en la EC.
- Antecedentes familiares.
- Disminución de la exposición a antígenos en la infancia (discutido).
- Medicamentos: los anticonceptivos orales (ACO) aumentan el riesgo de CU, pero no de EC; los antiinflamatorios no esteroides (AINE) pueden agravar la CU; algunos antibióticos.
- Gastroenteritis infecciosa.
- Exposición a altas concentraciones de dióxido de nitrógeno y de dióxido de azufre.
- Dieta escasa en fibra y alta en azúcares refinados.
- Deficiencia de vitamina D.
- Estrés.

Diagnóstico: se efectúa mediante los criterios tradicionales de Lennard-Jones, aunque actualmente se considera que el diagnóstico surge de una combinación de datos clínicos y estudios que no es estricta.

Criterios de Lennard-Jones para el diagnóstico de la colitis ulcerosa

Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none">• Sangrado rectal.• Diarrea crónica (aunque en un 10% de los casos puede haber constipación).• Dolor abdominal.• Manifestaciones extraintestinales.
Criterios radiológicos	<ul style="list-style-type: none">• Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos.• Cambios en el calibre: estrechamiento de la luz (aumento del espacio sacro-rectal), acortamiento del colon, pérdida de haustras.
Criterios endoscópicos	<ul style="list-style-type: none">• Mucosa eritematosa, granular, edematosa o friable.• Exudado o ulceraciones.• Sangrado al roce o espontáneo.• Pseudopólipos y pólipos.• Lesiones continuas de manera característica y con compromiso prácticamente constante del recto.
Criterios anatomopatológicos	<ul style="list-style-type: none">• Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de la cripta, 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.

Según los criterios de Lennard-Jones, para el diagnóstico de la colitis ulcerosa se requiere, al menos, la presencia de dos criterios, de los cuales el anatomopatológico se considera el definitivo.

Criterios de Lennard-Jones para el diagnóstico de la enfermedad de Crohn

Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none">• Dolor abdominal recurrente.• Diarrea.• Pérdida de peso.• Masa abdominal.• Fiebre/febrícula.• Enfermedad perianal.• Fístulas.
Criterios radiológicos	<ul style="list-style-type: none">• Cambios mucosos: úlceras aftoides, lineales o en "espinas de rosa", 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	<ul style="list-style-type: none">• En compromiso del colon: presencia de aftas, ulceraciones lineales profundas o serpinginosas, aspecto en empedrado (islotas de mucosa normal entre úlceras), estenosis, orificios fistulosos, pseudopólipos; lesiones segmentarias características, de extensión variable y con recto frecuentemente indemne.• En compromiso de íleon: aftas, úlceras o estenosis.
Criterios anatomopatológicos	<ul style="list-style-type: none">• 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.

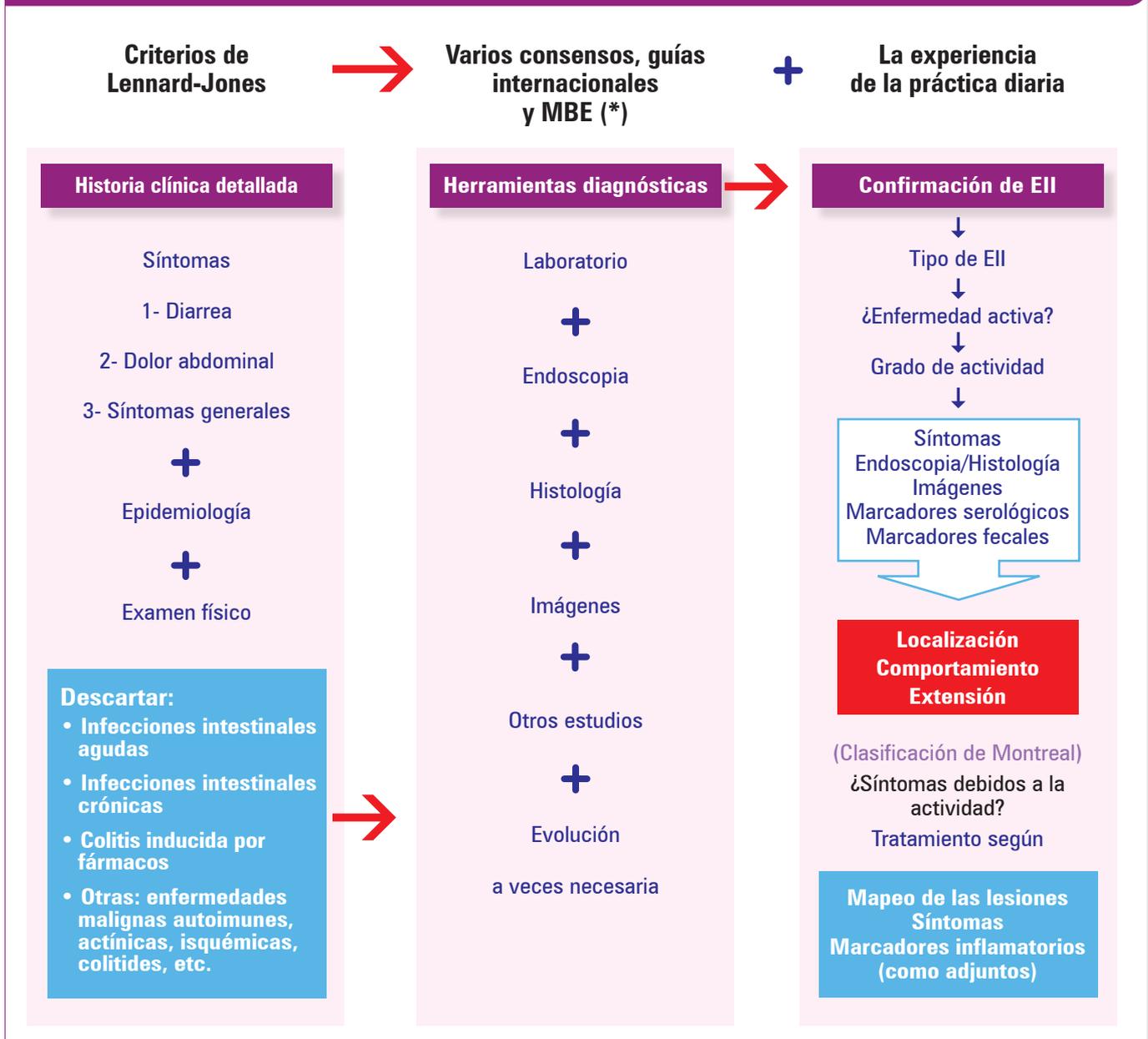
Los criterios de Lennard-Jones definen la EC como la presencia de histología con granulomas, en asociación con otro criterio. En ausencia de granulomas, con la suma de dos criterios se considera como probable la enfermedad, requiriéndose en ese caso tres criterios para definirla.

Diferencias entre las manifestaciones clínicas de la CU y la EC

	COLITIS ULCEROSA	ENFERMEDAD DE CROHN
Sangrado rectal	Muy frecuente	Menos frecuente
Dolor abdominal	Inconstante y leve	Muy frecuente
Tipo (dolor/molestia)	Urgencia predefecatoria	Suboclusivo frecuente
Fiebre	Indica gravedad	Frecuente
Masa abdominal	Indica complicación/(Presentación infrecuente)	Complicación - Frecuente
Enfermedad perianal	Igual a la población normal	Frecuente/Compleja común
Fístulas internas y externas	Solo rectovaginal (inusual)	Común
Colectomía (ileostomía definitiva)	Proctocolectomía (curación)	Recidiva intestino delgado posible
Colectomía + pouch ileoanal	Pouchitis posible (30%-40%)	Fracaso frecuente

Las EI se clasifican en: CU, EC (estas dos constituyen la mayoría de las formas clínicas), EI no clasificable y colitis indeterminada. Un porcentaje de pacientes con EI cambia de subtipo diagnóstico con el tiempo, por lo que, en la actualidad, se han incorporado otras técnicas diagnósticas, como los marcadores de actividad y la videocápsula.

Algoritmo: Desde el diagnóstico inicial hasta el tratamiento



(*) Guías, consensos y MBE (Medicina Basada en la Evidencia): Consensos Europeos (European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]), Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), American College of Gastroenterology [ACG], Guías de la British Society of Gastroenterology [BSG], metanálisis Cochrane, otras revisiones sistemáticas, bibliografía de autores relevantes.

Objetivos del tratamiento:

- Inducir la remisión clínica y la cicatrización de la mucosa (remisión profunda) en todos los pacientes en los cuales esta estrategia sea posible.
- Prevenir las complicaciones.
- Mejorar la calidad de vida de los pacientes.
- Tratamiento de mantenimiento: mantener la remisión clínica y endoscópica libre de corticoides.

Objetivos generales del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal



Tradicionalmente, se ha usado una estrategia de tratamiento escalonado (*step-up*): indicación progresiva de tratamientos más potentes, cuando los fármacos de primera línea o menos tóxicos no logran ser efectivos dentro de un período determinado. Sin embargo, el médico puede decidir tratar con un fármaco potente (estrategia *top-down*) en un estadio precoz, según:

- La situación actual y la presencia de factores de mal pronóstico.
- Si así lo prefiere el paciente que cursa con síntomas de enfermedad activa.
- Si en ese corto período ha tenido factores predictivos significativos o intolerancia a otros fármacos.

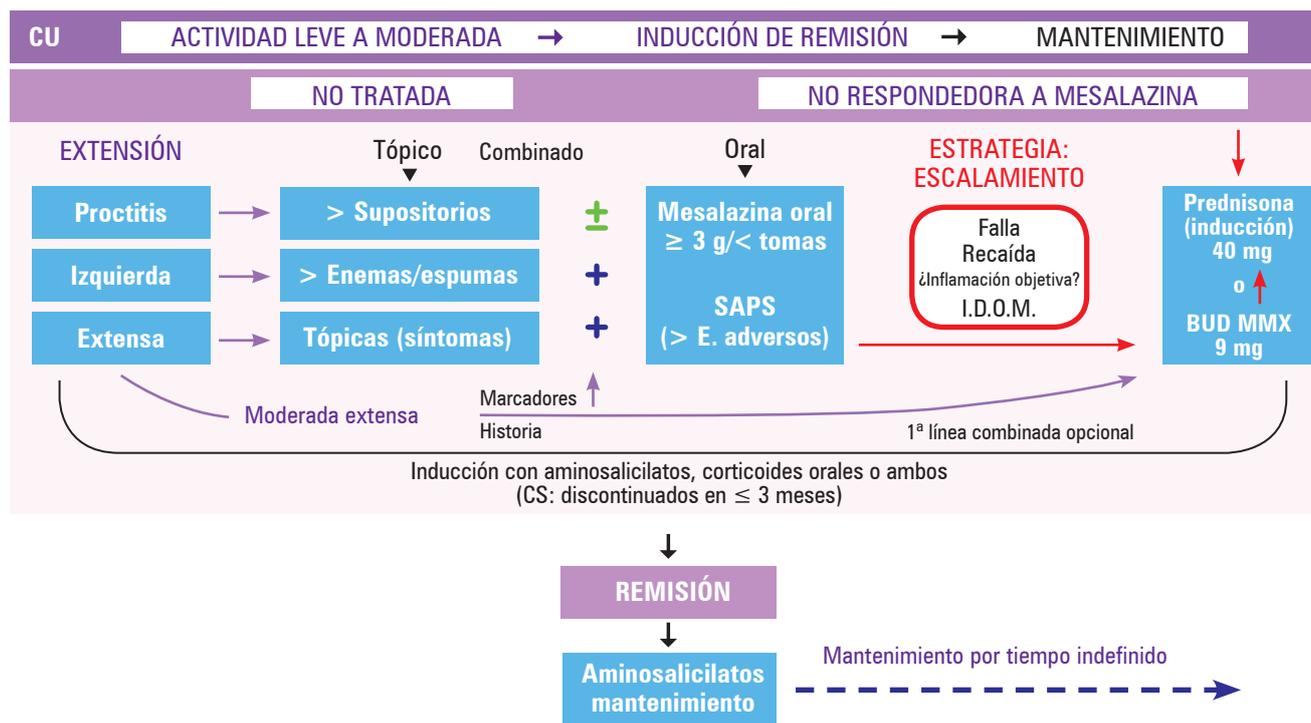
La elección del fármaco para **inducción de la remisión** depende de:

- Eficacia
- Perfil de seguridad
- Condiciones concomitantes
- Familiaridad del médico con su uso
- Preferencia del paciente
- Estado clínico de la enfermedad (actividad, localización, extensión y comportamiento)

Recientemente se descubrió que los aminosalicilatos tienen un efecto agonista del receptor del proliferador activado por peroxisomas gamma, lo que aumenta su expresión, de manera que mantiene la integridad de la mucosa gastrointestinal, regulando la inflamación. **Las revisiones sistemáticas y metanálisis demostraron que los aminosalicilatos son altamente efectivos para inducir remisión y prevenir la recurrencia de la CU.**

La mesalazina es útil para la inducción de remisión en la CU leve y moderada, y para el mantenimiento de la remisión.

Algoritmo el tratamiento de la CU leve a moderada

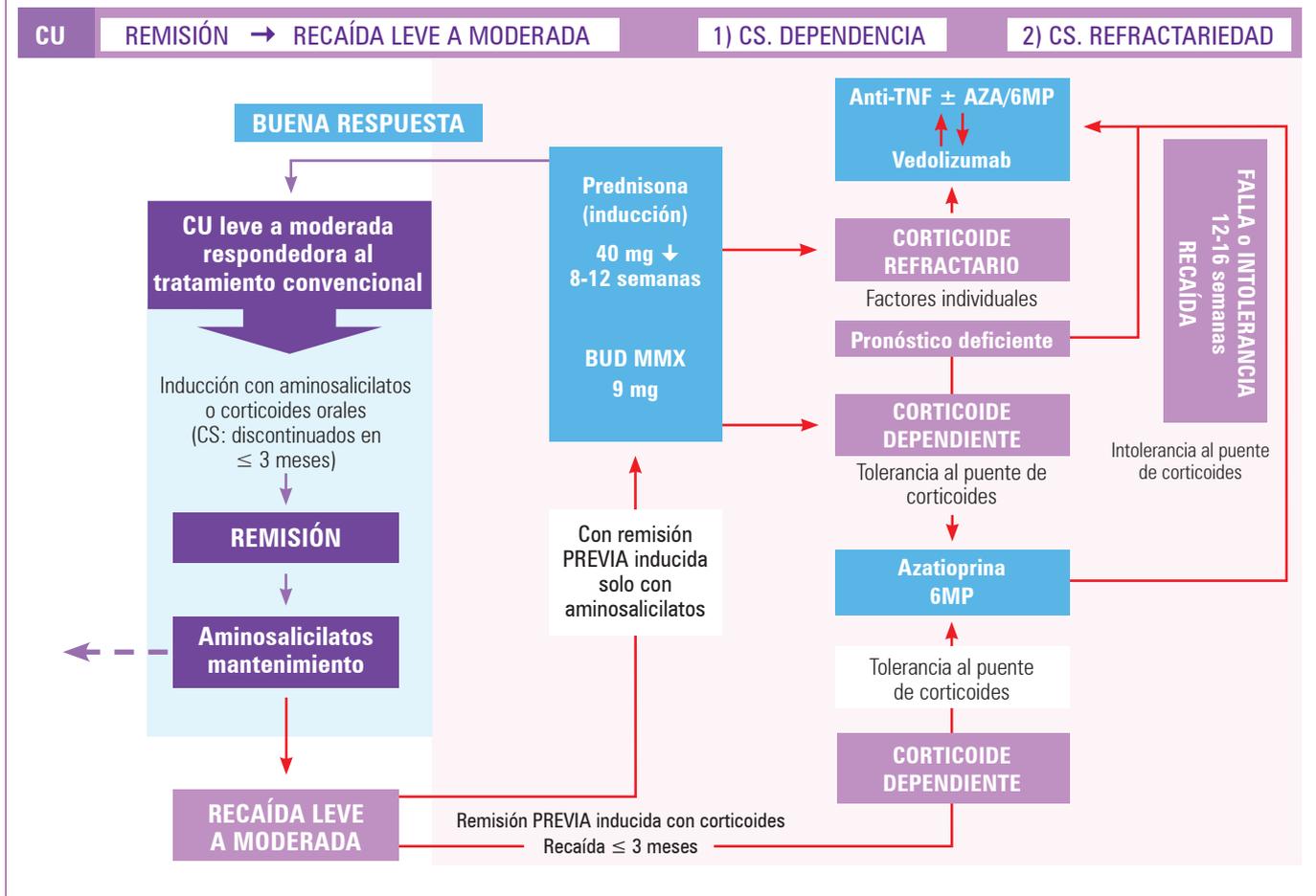


Se utiliza una estrategia de escalamiento del tratamiento, agregando fármacos u optimizando dosis según la gravedad y la respuesta. La inducción más frecuente es mesalazina oral ≥ 3 g o rectal (o corticoides en enemas o espumas sistémicos o tópicos). La combinación de la vía oral y tópica rectal es más efectiva que ambas de manera aislada. Si no responde, prednisona oral 40 mg/día, disminuyéndola progresivamente y suspendiéndola en 8 a 12 semanas; este régimen, en casos seleccionados, se utiliza como primera línea combinada con mesalazina. Para el mantenimiento: monoterapia con mesalazina.

Las flechas rojas indican falta de respuesta o recaída.

SAPS, sulfasalazina; CS, corticoides; BUD MMX, budesónida tecnología multimatriz; I.D.O.M., inflamación detectada objetivamente por métodos.

Colitis ulcerosa leve a moderada: abordaje de la recaída durante el mantenimiento



Algoritmo de decisión terapéutica en la recaída de la CU leve a moderada. Abordaje de la corticoidependencia/resistencia. Para pacientes en mantenimiento con mesalazina que presentan reactivación:

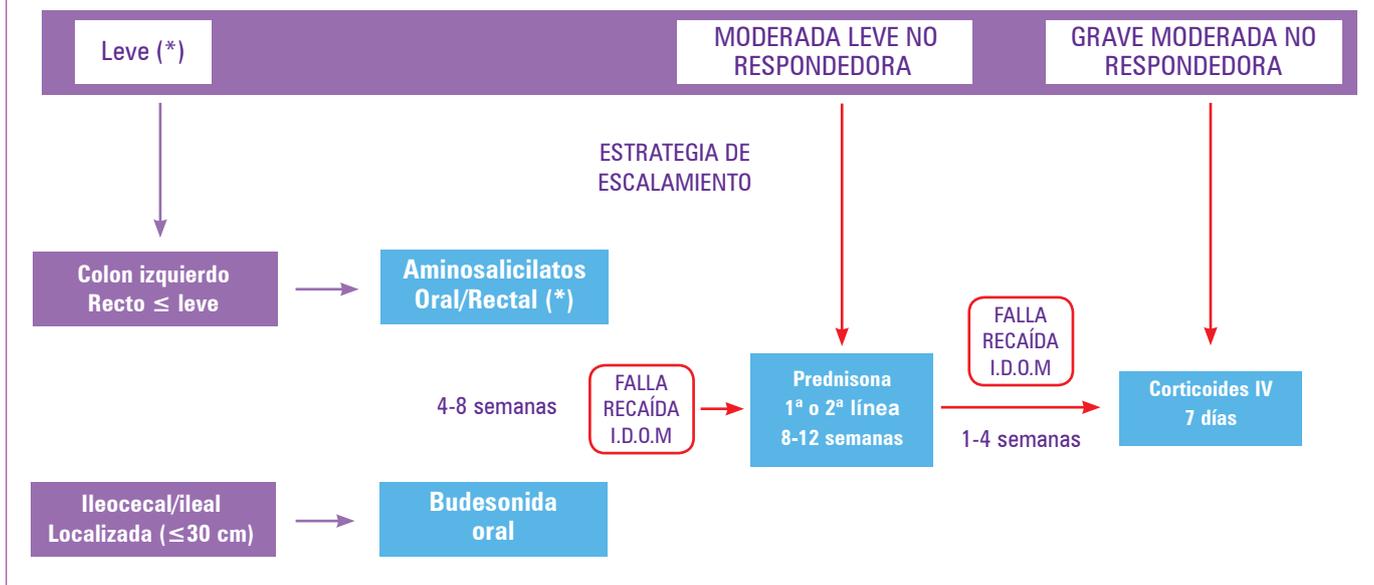
1) Si la remisión se logró sin corticoides: prednisona 40 mg en descenso y suspender en 8-12 semanas.

2) Si la remisión se indujo con corticoides (y el paciente presenta criterio de corticoidependencia: tiopurinas (azatioprina o mercaptopurina) en pacientes con tolerancia a un puente con corticoides. Pero si hay intolerancia a este, fallan los inmunosupresores en 12 a 16 semanas, hay corticorresistencia o factores individuales de mal pronóstico, según lo permitan las comorbilidades del paciente, indicar biológicos. Pueden utilizarse anti-TNF, como monoterapia o en combinación con azatioprina o mercaptopurina. El vedolizumab puede utilizarse de manera alternativa a cualquiera de los otros anti-TNF, incluso al infliximab.

En caso de inflamación detectada objetivamente por métodos de estudio, se debe actuar según riesgo/beneficio individual para cada paciente, teniendo en cuenta el pronóstico a largo plazo y la situación clínica actual (considerando comorbilidades).

Las flechas rojas simbolizan falta de respuesta o recaída.

Algoritmo de tratamiento de inducción de la remisión de la enfermedad de Crohn localizada



El primer paso del plan de tratamiento para un paciente con EC consiste en evaluar el grado de actividad y la localización de la enfermedad:

- En la enfermedad con actividad leve a moderada en íleon o región ileocecal: puede iniciarse budesonida oral 9 mg/día. En algunos pacientes, según los antecedentes, y preferentemente los que presentan actividad moderada: prednisona.
- Si es leve, localizada en colon izquierdo: inducir la remisión con mesalazina oral y tópica. Si no responde: escalamiento progresivo a un curso convencional de corticoides.

Los corticoides sistémicos orales, en pacientes seleccionados, pueden usarse al debut de una enfermedad con síntomas leves a moderados como primera línea, y si no responde o se torna grave, se indican corticoides intravenosos.

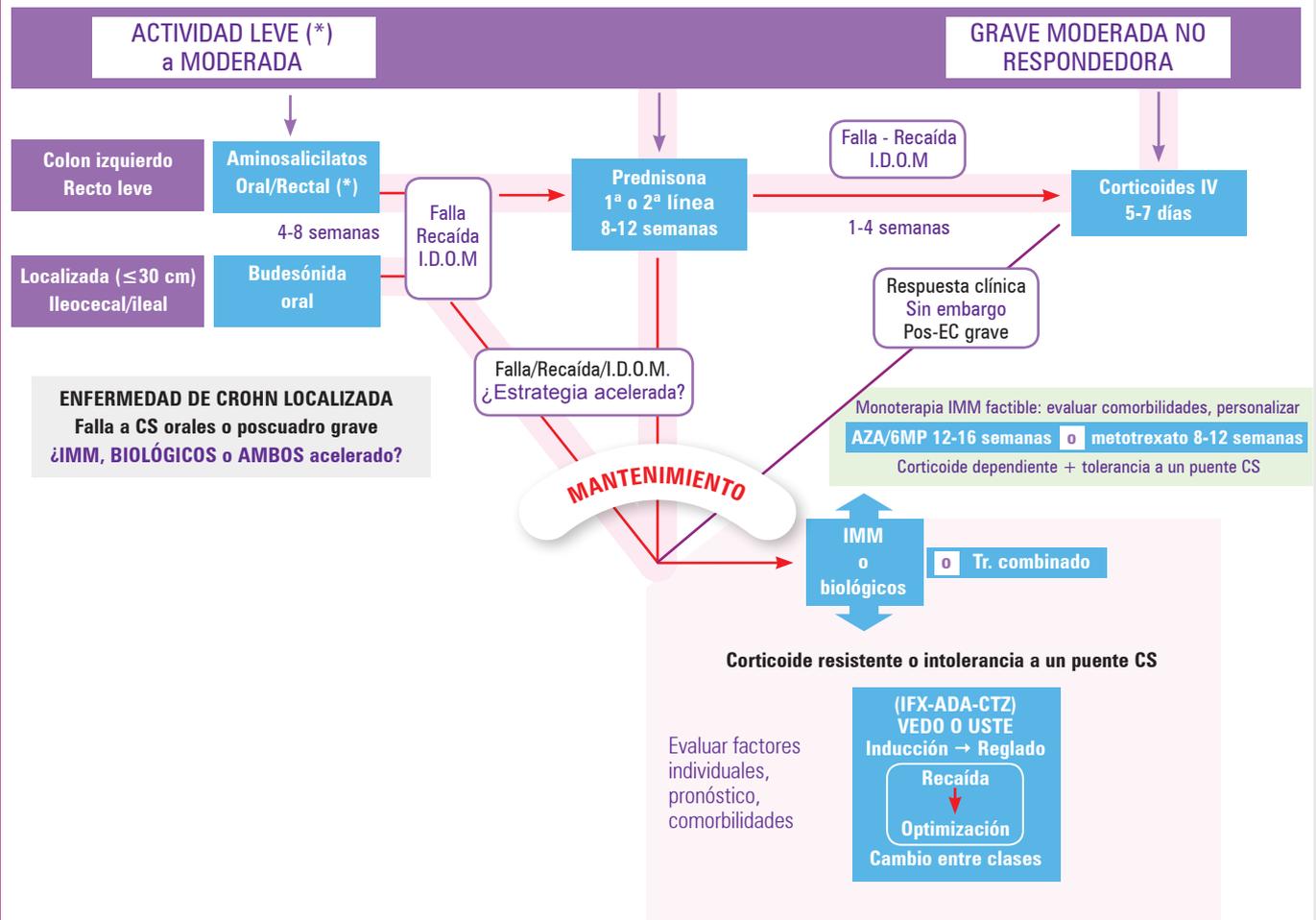
Las flechas rojas indican falta de respuesta o recaída.

Marcadores de inflamación, endoscopia, imágenes.

(*) Mesalazina, sulfasalazina (evidencia incongruente).

I.D.O.M., inflamación detectada objetivamente por métodos

De la inducción al mantenimiento: algoritmo de decisión terapéutica de la enfermedad de Crohn localizada



Con base en el pronóstico de la localización ileal, con predisposición a la cirugía, es válido que la presencia de lesiones activas significativas, detectadas objetivamente, sea un factor de decisión para escalar el tratamiento, más allá de los síntomas. Los marcadores serológicos y fecales pueden sugerir la necesidad del estudio confirmatorio. El escalamiento, ante la falta de respuesta, puede llegar a corticoides intravenosos. Alternativamente, aunque la respuesta de los síntomas a los corticoides sea buena, si existen antecedentes de gravedad y refractariedad, o persistencia de lesión activa intestinal: considerar inmunosuprimir (según tolerancia y comorbilidades) versus biológicos. Para los pacientes que han demostrado presentar enfermedad con recaídas infrecuentes (menos de una vez por año), puede ser apropiado esperar la recaída y repetir corticoides con un inmunomodulador. Respecto del mantenimiento, en los pacientes con compromiso limitado al colon izquierdo (con lesión rectal poco significativa o ausente) que logren remisión con corticoides, y que inicialmente habían respondido a aminosalicilatos, con recaídas infrecuentes: reintentar mantenimiento a dosis altas con el mismo tipo de aminosalicilatos; pero si se presenta a corto plazo una nueva recaída o lesión endoscópica persistente: escalar a inmunomoduladores, biológicos anti-TNF o vedolizumab. Se reitera considerar las comorbilidades. También podría indicarse el ustekinumab.

Las flechas rojas representan falla o recaída

(*) SAPS/mesalazina (evidencia incongruente) I.D.O.M., inflamación detectable objetivamente por métodos

AZA/6MP, azatioprina/6 mercaptopurina; MTX, metotrexato; IMM, inmunomodulador; CS, corticoides; IFX, infliximab; ADA, adalimumab; CZL, certolizumab; VEDO, vedolizumab; USTE, ustekinumab.

Fuente: Sambuelli AM, Negreira S, Gil A, Gonçalves S, Chavero P, Tirado P, et al. Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión y algoritmos de tratamiento. Acta Gastroenterológica Latinoamericana 49(2):1-266, 2019.