Colitis Ulcerosa

Una perspectiva diferente

EIGA

Colitis Ulcerosa
Una perspectiva diferente

Maquetación: Congrega S.L.
Rosalía de Castro, 13-1ºIzq.
15004 - A Coruña
congrega@congrega.es
http://www.congrega.es

ISBN: 978-84-615-6465-1

Editorial: Grupo EIGA.
Asociación Gallega de Investigación en
la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

Galicia, 2012

Depósito legal: C-1459-2012

ÍNDICE

Prólogo 7

Dr. Miguel Regueiro

1 - Diferencias al afrontar el tratamiento de la colitis ulcerosa con respecto a la enfermedad de Crohn 11

Dra. María Luisa de Castro Parga
Dr. Santos Pereira Bueno

2 - Curación mucosa en la colitis ulcerosa 33

Dr. Juan Ramón Pineda Mariño
Dr. Aurelio Lorenzo González

3 - Reservoritis ¿Colitis operada, colitis curada? 47

Dra. Virginia Ollero Pena
Dr. Javier Castro Alvariño

4 - ¿Cuándo debemos emplear los biológicos en la colitis ulcerosa? 69

Dr. Miguel Angel Pato Rodríguez
Dr. Manuel Barreiro de Acosta

5 - Displasia y colitis ulcerosa: cómo actuar 87

Dra. Eva Santos Blanco
Dra. Ana Echarri Piudo

6 - Colitis ulcerosa refractaria a biológicos 105

Dra. Estela Fernández Salgado
Dr. Daniel Carpio López

PRÓLOGO

Dr. Miguel Regueiro
Associate Professor of Medicine Co-Director, Inflammatory Bowel Disease Center
Director, GI, Hepatology, and Nutrition Fellowship University of Pittsburgh Medical College
Pittsburg, Pensilvannia

EIGA

Prólogo

The book "Ulcerative Colitis: A Different Perspective" edited by EIGA is a fabulous work that provides useful information for the clinician caring for patients with ulcerative colitis. The book offers a thoughtful and practical overview on common problems and "hot topics" in the management of ulcerative colitis. It goes beyond a simple review of ulcerative colitis and addresses topics that lack clear consensus based on evidence-based data. The book is wonderfully written and elucidates the fact that managing ulcerative colitis is often more "art than science."

In the first chapter, "Differences in the management of Crohn's disease and Ulcerative colitis," Drs. de Castro and Pereira offer a perspective on treatment discrepancies between the two inflammatory bowel diseases. They review recent evidence suggesting that early aggressive immuomosuppressive and biologic therapy should be initiated for Crohn's disease and contrast this to the traditional treatment approach to ulcerative colitis. Whether similar aggressive treatment should be utilized in ulcerative colitis and whether the natural course of disease between the two IBDs is similar, is the crux of their discussion.

In Chapter 2, Drs. Pineda and Lorenzo offer their perspective on the appropriate endpoints of UC treatment. They posit whether mucosal healing or clinical symptom remission should be the ultimate goal for physicians treating UC patients. Whether partial mucosal healing is acceptable if symptoms are controlled or complete mucosal healing, independent of symptoms, should be the endpoint is questioned. They discuss the relevance of mucosal healing on surgical outcomes and the potential for developing dysplasia/cancer.

Ulcerative colitis patients requiring an ileal pouch anal anastomosis are cured of their colitis but may develop pouch related complications. In the third chapter, Drs. Ollero and Castro discuss clinical outcomes and expectations after surgery for ulcerative colitis. Pouchitis is a common problem after pouch surgery and may require medications and even additional surgery. The authors provide an overview on the risks and benefits related to ulcerative colitis surgery.

The fourth chapter, "Anti-TNF for ulcerative colitis," focuses on the increasing use of biologics for ulcerative colitis and expands on this theme from chapter 1. Drs. Pato and Barreiro review the efficacy and safety data of anti-TNF for ulcerative colitis and offer their perspective on whether biologics are as effective for ulcerative colitis as Crohn's disease. They also address the time to start antiTNF in ulcerative colitis and provide discussion that suggests that physicians may be waiting too long before starting the biologic.

In Chapter 5, Drs. Santos and Echarri review the data on dysplasia detection in UC. They provide their perspective on different techniques for cancer surveillance and offer a practical overview as to what is possible for the practicing clinician. A review of what is currently available and future potential of colorectal dysplasia screening in UC is also included.

In the final chapter Drs. Fernández-Salgado and Carpio review the difficult topic of "Medical alternatives in refractory ulcerative colitis". They outline factors that may be associated with refractory ulcerative colitis and offer strategies for medical therapy beyond biologics and other standard medications. Treatment for ulcerative colitis without evidenced-based data are reviewed; including methotrexate, cyclophosphamide, apheresis, and tacrolimus. The authors pose these treatments for refractory ulcerative colitis as an alternative to surgery and outline the potential efficacy and risks.

1 - DIFERENCIAS AL AFRONTAR EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA CON RESPECTO A LA ENFERMEDAD DE CROHN

María Luisa de Castro Parga
Servicio de Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

Santos Pereira Bueno
Servicio de Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

EIGA

1 - Diferencias al afrontar el tratamiento de la colitis ulcerosa con respecto a la enfermedad de Crohn

INTRODUCCIÓN

La Colitis Ulcerosa (CU) es un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) crónica caracterizada por una inflamación continua de la mucosa del colon, afectando al recto y a una extensión variable del colon, en continuidad. Presenta un curso clínico recidivante con recaídas y remisiones.

¿Por qué los médicos creemos que es más fácil tratar a un paciente con Colitis Ulcerosa que con Enfermedad de Crohn?. Esta pregunta surge de nuestros propios comentarios y de una pequeña encuesta, sin rigor estadístico, que hemos realizado entre los colegas más cercanos que tratan a pacientes con enfermedad inflamatoria. Por otra parte, el enunciado de nuestra pregunta no está basado en datos contrastados o en estudios publicados, pero traduce el sentimiento de los médicos que nos dedicamos al tratamiento de estos pacientes, fuera de datos estadísticos y de todo el cortejo metodológico acompañante.

De todas formas y, para mantener un cierto rigor científico, intentaremos explicar esta impresión mediante los datos extraídos de la amplia literatura disponible. En este sentido ha sido muy útil la lectura inicial de Farmer et al sobre la evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal durante los últimos 50 años[1]. En esta revisión tampoco debemos olvidar a los clásicos o, mejor aún, los trabajos pioneros de Truelove[2, 3] y las primeras descripciones de la enfermedad en los principios del siglo XX[4,7].

En una revisión de la literatura médica del año 2010 mediante Medline, hemos hallado 1741 artículos con referencia a la enfermedad de Crohn (EC) y 1411 relativos a Colitis Ulcerosa, aunque la incidencia de esta última enfermedad es superior a la de la EC. Si la búsqueda la generamos sobre enfermedad inflamatoria intestinal, el resultado supera con creces los 2.000 artículos publicados durante el año 2010 y es por eso, por la ingente cantidad de literatura imposible de revisar en tiempo real, por lo que se han generado diversas guías de actuación y consensos en estos últimos años.
El análisis de la incidencia, de la historia natural y de los tratamientos empleados puede dar la clave de las diferencias entre las dos enfermedades.

INCIDENCIA E HISTORIA NATURAL

Se ha descrito clásicamente la existencia de un gradiente Norte-Sur en la CU, con una incidencia superior en los países del norte de Europa. Sin embargo un estudio prospectivo europeo realizado en la década de los años 90 halló que la incidencia de CU en ambas áreas geográficas era similar, habiendo encontrado únicamente una asociación entre esta y el producto interior bruto (PIB) de los distintos países. A mayor PIB, mayor incidencia de la enfermedad[8, 9].

1 - Diferencias al afrontar el tratamiento de la colitis ulcerosa con respecto a la enfermedad de Crohn

En España otro trabajo prospectivo llevado a cabo en cuatro áreas sanitarias diferentes durante los años 1991-1993, mostró una gran estabilidad en la incidencia de la CU situándola en 8 casos/100.000 habitantes/año[10, 11]. Veinte años más tarde, un estudio epidemiológico europeo realizado durante el año 2010 ha situado, en nuestro entorno, una incidencia de 9,4 casos/100.000 habitantes/año.

Desde luego, existen diferencias notables al enfrentarse a la Colitis Ulcerosa o a la Enfermedad de Crohn. En primer lugar, el escenario físico es totalmente distinto: el colon en exclusiva frente a todo el tubo digestivo. En segundo lugar, los patrones clínicos son también totalmente diferentes. Si revisamos la clasificación de Montreal (tabla 1) de ambas enfermedades, en la CU sólo se consideran la extensión y la intensidad de la inflamación porque solamente hay inflamación, en cambio en la EC los patrones clínicos son tres, que evolucionan en el tiempo, pudiendo solaparse y manifestarse en diversas localizaciones. Si a todo esto añadimos la enfermedad perianal y las manifestaciones directamente derivadas de la inflamación transmural, tendremos un escenario de actuación de lo más complejo.

Clasificación	Distribución	Descripción
E1	Proctitis	Afectación limitada al recto
E2	Colitis izquierda	Afectación distal al ángulo esplénico
E3	Colitis extensa	Afectación que se extiende proximalmente al ángulo esplénico

Clasificación	Actividad	Descripción
S0	Remisión clínica	Asintomático
S1	Leve	Hasta 4 deposiciones/día con o sin sangre, sin compromiso sistémico y marcadores de inflamación normales (VSG < 30 mm/hr)
S2	Moderada	Más de 4 deposiciones/día con mínimo compromiso sistémico
S3	Grave	Seis o más deposiciones sanguinolentas/día, pulso > 90 lpm, Hgb < 10,5 gr/dl, VSG > 30 mm/hr

| Tabla I *Colitis Ulcerosa. Clasificación de Montreal.*

1 - Diferencias al afrontar el tratamiento de la colitis ulcerosa con respecto a la enfermedad de Crohn

En la Colitis Ulcerosa, el colon es el campo de batalla e inicialmente debemos conocer que parte del colon es la afectada porque será el factor principal en la decisión del tratamiento que vayamos a emplear. La proctitis (44%) y la colitis izquierda o distal (36%) son las localizaciones más frecuentes y, a veces, evolucionan a formas extensas sobre todo si, inicialmente, no logramos su remisión y ésta no se mantiene en el tiempo. Diversos estudios observacionales han descrito que entre un 27-30% de los pacientes con proctitis ulcerosa presentarán una progresión proximal de la enfermedad a lo largo del seguimiento[12] y que el 16% de las colitis distales evolucionan a colitis extensa a los 5 años del diagnóstico[13].

En segundo lugar debemos conocer la intensidad de la inflamación y para esto utilizamos varios índices de actividad que derivan del índice clásico de Truelove[3, 14], que, a pesar de tener más de 50 años de edad, continúa siendo una referencia. Este índice inicial se ha pulido o perfeccionado con los años, obteniendo diferentes escalas que básicamente cuantifican datos clínicos fáciles de obtener, algún dato analítico y criterios endoscópicos[15,17]. De todos ellos, el índice de Mayo[18] es el más utilizado en la actualidad (tabla 2). Basada en estos índices, la CU se clasifica hoy de forma general en leve, moderada y grave dependiendo del número de deposiciones diario, de la presencia de sangre en las heces y de los síntomas generales de toxicidad[3].

Número de deposiciones	**Puntuación**
Número normal para el paciente	0
1-2 deposiciones más de lo normal	1
3-4 más de lo normal	2
5 o más de lo normal	3
Sangre en las heces	
No se aprecia	0
Sangre en menos de la mitad de deposiciones	1
Deposición con sangrado evidente la mayoría de las veces	2
Sólo sangre	3

Hallazgos en proctosigmoidoscopia	
Normal o enfermedad inactiva	0
Enfermedad leve (eritema, patrón vascular disminuído, friabilidad leve)	1
Enfermedad moderada (eritema evidente, ausencia de patrón vascular, friabilidad, erosiones)	2
Enfermedad grave (hemorragia espontánea, ulceración)	3
Valoración global del médico	
Normal	0
Enfermedad leve	1
Enfermedad moderada	2
Enfermedad grave	3

Tabla II *Valoración de la actividad de la CU. Índice de mayo.*

Por otra parte, el curso clínico de la CU es heterogéneo y generalmente impredecible. Si atendemos a la historia natural de esta enfermedad reflejada en los estudios clásicos, realizados previamente a la introducción de tratamientos eficaces, la probabilidad de muerte por un brote agudo de CU era del 33% y la probabilidad acumulada de morir transcurridos 20 años de este diagnóstico del 20%[2]. No obstante estas cifras hacen referencia a una enfermedad sin tratamiento, no siendo por tanto extrapolables a la actual práctica clínica en la que existe un acceso adecuado a tratamientos médicos y quirúrgicos eficaces.

Frente a esta situación, actualmente se acepta, principalmente por parte de los médicos, que esta enfermedad presenta un curso clínico y un pronóstico favorable con un buen nivel de calidad de vida. El paciente presenta, al menos, un brote sintomático de enfermedad, observándose una tasa de cirugía del 30% a los 10 años del diagnóstico [13]. Los eventos más relevantes en el curso de la CU son: remisión, recidiva, calidad de vida, extensión de la enfermedad en el tiempo, cirugía, cáncer y mortalidad.

A través de distintos estudios prospectivos de cohortes poblacionales, conocemos que un 50% de los pacientes diagnosticados de CU están anualmente en remisión. A los 5 años del diagnóstico, un 22% de los pacientes con CU han presentado un curso

clínico sin recidivas mientras que otro 7% mantienen una enfermedad sintomática crónica[19-21]. Las oscilaciones entre recaídas y remisiones no parecen depender de factores predictivos bien definidos a excepción de un patrón clínico de actividad de la enfermedad durante los 2 primeros años, el cual se asocia a un curso clínico recidivante. Los datos de estos estudios poblacionales también recogen una mejoría en el pronóstico de la CU desde mediados de los años 70, siendo esto achacable a un diagnóstico precoz y a las mejoras en el tratamiento de estos pacientes más que a un cambio en el patrón de comportamiento de la enfermedad[19].

La enfermedad de Crohn (EC) es otro tipo de enfermedad inflamatoria intestinal crónica que causa una inflamación transmural de la pared intestinal, pudiendo afectar además a cualquier región del tracto gastrointestinal. La mayoría de los pacientes con EC presentan también un curso clínico intermitente en el que menos de un 20% tendrán una enfermedad con actividad mantenida y un 10% presentarán una remisión prolongada. De los estudios clásicos se conoce que la extensión de la EC permanece estable a lo largo del tiempo a diferencia de la CU, sin embargo sí existen cambios en el comportamiento de la enfermedad. La historia natural de la EC derivada de distintos estudios de cohortes poblacionales establece que la mayoría de los pacientes presentarán a lo largo del tiempo una progresión de la enfermedad desde un patrón de actividad inflamatoria hasta el desarrollo de complicaciones como estenosis, fístulas y abscesos, siendo así en la mayoría de los pacientes una enfermedad crónica, progresiva y destructiva[22, 23].

Los pacientes con EC también presentan un mayor riesgo quirúrgico respecto a aquellos que padecen CU. El riesgo acumulado de necesidad de cirugía en los sujetos con EC es del 50%-80%, precisando además, una gran parte de ellos, posteriores reintervenciones durante el curso de la enfermedad[22, 23]. En números absolutos se estima que entre el 75% y el 90% de los pacientes con EC necesitarán algún tipo de tratamiento quirúrgico a los 10 años del diagnóstico. Otros datos pronósticos desfavorables asociados a la EC son una tasa de hospitalización anual del 10% y un alto riesgo de recurrencia clínica postoperatoria estimado en un 44%-55% a los 10 años [24].

¿QUÉ ESPERAMOS DEL TRATAMIENTO?

Inicialmente lograr la remisión clínica de la enfermedad, es decir la resolución de sus síntomas y la normalización de sus índices de actividad. Si a todo esto añadimos la curación mucosa, como objetivo fundamental y que no va en paralelo a la remisión clínica, habremos logrado el éxito absoluto. En general, la valoración de la efectividad terapéutica la basamos en criterios exclusivamente clínicos, lo que es sencillo para el médico y cómodo para el paciente aunque Regueiro et al[17] han cuestionado esta práctica no sin razones de peso. En nuestra práctica habitual nosotros no realizamos sistemáticamente control endoscópico de curación mucosa cuando logramos la

remisión clínica, pensando que el resultado de la exploración no va a modificar sustancialmente el tratamiento establecido pero, a la vista de los datos del estudio de Regueiro et al que demuestra la presencia de inflamación endoscópica o histológica en, al menos, un tercio de los pacientes en remisión clínica, tal vez tengamos que modificar nuestro criterio.

Una vez lograda la remisión, el siguiente objetivo es mantenerla a lo largo del tiempo y esto se logra en algo más del 50% de los pacientes. Un 30% mostrarán algún grado de actividad y el 20% restante estarán en remisión completa debido a que han precisado una colectomía previa siempre y cuándo hayan pasado más de 15 años desde el diagnóstico[20].

Evitar la colectomía sigue siendo uno de los principales objetivos del tratamiento a pesar de la creencia generalizada de que la cirugía cura la enfermedad. Otro objetivo asociado es la prevención del cáncer de colon cuya probabilidad está claramente aumentada en los pacientes con CU extensa de larga evolución[25].

Finalmente, se espera que el tratamiento mejore la calidad de vida de los pacientes, que es la síntesis de todos los objetivos anteriores. La calidad de vida en la enfermedad inflamatoria intestinal es un indicador de máxima actualidad en nuestros días. Debido a su curso crónico, la EII se ha considerado como causa de deterioro de la calidad de vida relacionada con la salud y siempre ha existido controversia sobre si la afectación es mayor en la EC que en la CU. Actualmente se considera que las diferencias encontradas son más bien atribuibles al tipo de cuestionario empleado, al ofrecer los genéricos unas puntuaciones inferiores en pacientes con EC, mientras que los cuestionarios específicos muestran puntuaciones similares en ambas enfermedades. Un estudio multicéntrico español ha demostrado una disminución de la calidad de vida relacionada con la salud similar en ambos tipos de enfermedades, siendo la presencia de actividad clínica el factor con mayor impacto sobre ella[26].

¿QUÉ MEDICAMENTOS EMPLEAMOS?

El armamento para luchar contra la CU es amplio y su uso está bien definido para las diversas situaciones clínicas y para los diferentes grados de actividad. En general, sigue un ritmo secuencial similar al clásico "step-up" de la EC, con la colectomía en el último, y nunca deseado, escalón porque, aunque significa el fin de una enfermedad, posiblemente sea el principio de la "pouchitis" y de otras muchas complicaciones.
Además del escenario físico de proctitis, colitis distal o izquierda y colitis extensa, tenemos que clasificar la actividad clínica en varios grados: Leve-moderada, moderada-grave, crónica activa, fulminante y resistente o refractaria[27]. Haremos una somera descripción de la utilidad de los diversos grupos de fármacos en las diferentes situaciones clínicas.

5-ASA

Los 5-aminosalicilatos forman el primer escalón del tratamiento para inducir la remisión y para mantenerla en la colitis ulcerosa leve-moderada. Su presentación galénica permite su uso oral así como el tratamiento tópico en forma de supositorios, espuma o enema. En las formulaciones orales, las distintas combinaciones y enlaces permiten una liberación del fármaco activo desde el tramo final del intestino delgado hasta el colon distal.

En la proctitis, la indicación a día de hoy es el empleo de mesalazina a dosis de 1 gramo (gr) diario en supositorios con lo que se lograría la remisión en el 40%-80% de los pacientes. El mantenimiento de la remisión puede hacerse con la misma preparación a dosis de 3 grs semanales. El principal problema de esta pauta es la escasa adherencia por parte de los pacientes[28]. Si con esta pauta no se logran resultados satisfactorios, puede asociarse un esteroide tópico cuya combinación es superior a cualquiera de ambos fármacos por separado.

En la colitis distal o izquierda la combinación de tratamiento con 5-ASA oral y/o tópico es la pauta recomendada con un grado de remisión de 70%-80%.

En la colitis extensa el éxito de los aminosalicilatos en la inducción de la remisión no sobrepasa el 60%. Sin embargo, los datos de inducción de remisión son muy variables entre las diferentes series probablemente por las diferencias de definición entre remisión y respuesta[29].

Los 5-ASA tienen su mayor efectividad en el mantenimiento de la remisión ya sea en la proctitis o en las formas más extensas, con un 90% de éxito global usando dosis no inferiores a 2 gr diarios[27, 30-33].

Realmente es en este aspecto donde la diferencia con la EC es más notable. Es cierto que un gran porcentaje de pacientes con enfermedad de Crohn están recibiendo tratamiento con 5-ASA aunque su utilidad, exceptuando algún caso de enfermedad limitada al colon, es muy cuestionable tanto en la inducción de la remisión como en el mantenimiento de la misma. El porqué sigue utilizándose lo desconocemos y es motivo de debate.

Corticoides

La introducción de los corticoesteroides en el tratamiento de la CU comienza en la década de los años 50 con la publicación de casos aislados y del primer ensayo controlado de Truelove et al en 1955[3]. Antes del uso de los corticoides, el tratamiento de los brotes agudos de colitis consistía, de forma empírica, en reposo, reposición

hidroelectrolítica, transfusiones sanguíneas y aporte nutricional. Con todas estas medidas, la mortalidad oscilaba entre el 22%-55%. Con la introducción de los esteroides en el tratamiento del brote agudo, la mortalidad ha descendido al 6% en pocos años[2].

Los corticoides han mostrado su eficacia en la inducción de la remisión en los pacientes con enfermedad generalmente moderada-grave y en las formas extensas ya sea como tratamiento oral o intravenoso. La eficacia es del 60%-70% y esta favorable respuesta es rápida en el tiempo (menos de 7 días) por lo que, como factor pronóstico, se han diseñado varios índices que muestran de forma temprana (3-5 días) qué pacientes van a responder a los esteroides y cuales precisarán tratamiento de rescate (ciclosporina, infliximab) o colectomía en el momento más adecuado[34-39].

No hay diferencias significativas en el uso de esteroides en la enfermedad de Crohn y en la colitis ulcerosa. En ambas situaciones, su uso se limita al tratamiento del brote agudo y no como terapia de mantenimiento donde no han mostrado ninguna utilidad. Es evidente que en la colitis el uso de esteroide tópico es más común y que la evaluación de la respuesta, sobre todo en las formas graves, está más sistematizado y es mucho más sencillo dada la mejor accesibilidad para explorar el colon que en la EC, donde los índices de actividad son complejos y, con mucha frecuencia, necesitaremos añadir técnicas radiológicas para confirmar resultados, lo que refleja la mayor complejidad de la propia entidad.

Inmunosupresores: Azatioprina y 6-Mercaptopurina

Los inmunosupresores, en particular la Azatioprina (AZA) se han usado desde la década de los 70 en el tratamiento de los pacientes con CU que precisaban pautas repetidas de tratamiento esteroideo para mantener la remisión. Se trataría de pacientes con córtico-dependencia en los que el uso de AZA sería como ahorrador de esteroides.

Aunque la azatioprina no tiene valor como tratamiento de inducción de la remisión, sobre todo si se trata del primer brote, sí tiene un papel principal en el mantenimiento de la misma, independientemente de las drogas utilizadas previamente para conseguirla (corticoides, ciclosporina, infliximab) y siempre y cuando esta situación no se mantenga solamente con 5-ASA.

Los inmunosupresores siempre plantean dudas sobre su seguridad a largo plazo tanto a los pacientes como a los médicos que les tratan. Es bien conocida la posible aparición de infecciones, toxicidad hepática y medular, pancreatitis, intolerancia digestiva y, el siempre controvertido tema del desarrollo de neoplasias hematológicas, por lo que la retirada de estos fármacos siempre ha sido y continúa siendo un motivo

de interés en la literatura. Hoy sabemos que no los debemos suspender si la colitis es extensa y si no estamos seguros de haber logrado y mantenido la remisión. Tampoco debemos suspenderlo si los hemos usado menos de 48 meses por el alto riesgo de recidiva[29, 40-44]. En este sentido, recuerdo un caso personal de un paciente con colitis extensa en remisión mantenida con azatioprina al que, pasados cuatro años de seguimiento, se le retiró el fármaco, desarrollando a los 4 meses de la retirada un cuadro de megacolon tóxico con la consecuencia de que el paciente es ahora portador de una ileostomía definitiva.

Hemos aprendido mucho de los inmunosupresores debido a que también los utilizamos ampliamente en la enfermedad de Crohn, como terapia de mantenimiento y ahorradores de esteroides sin olvidarnos tampoco del discreto papel que juegan en la inducción de la remisión.

Aunque conocemos sus posibles problemas de seguridad, a día de hoy seguimos el viejo aforismo de "si funciona no lo cambies" a lo que habría que añadir "no lo suspendas", tampoco en el embarazo donde han demostrado ser fármacos seguros[45-47].

Ciclosporina

Aproximadamente el 30% de los pacientes con CU severa no responden al tratamiento con esteroides. ¿Qué opciones tenemos?

Podemos operarlos (colectomía), podemos tratarlos con infliximab o podemos usar ciclosporina (CyA) intravenosa ya sea como monoterapia o bien asociada a corticoides, que es lo más habitual siguiendo el patrón terapéutico clásico. La ciclosporina a dosis de 2-4 mg/kg/día es eficaz hasta en el 80% de los casos y es rápida ya que en 48 horas se pueden evaluar sus efectos. Esta excelente respuesta inicial no se mantiene a largo plazo de manera fehaciente, estando la tasa de colectomía a los 4 años del tratamiento en el 60%[48]. Aunque estos resultados deben considerarse como muy buenos, creemos que el empleo de CyA creemos que no se ha generalizado por diferentes motivos: los gastroenterólogos clínicos no estamos familiarizados con su uso debido a que ésta es la única indicación, con la excepción del trasplante hepático, para este fármaco dentro de nuestra especialidad y al escaso número de casos potencialmente tratables cada año; requiere además la monitorización de los niveles del fármaco y presenta importantes efectos adversos sobre la función renal, con desarrollo de hipertensión arterial, parestesias, convulsiones e infecciones.

Por último, el empleo de ciclosporina en el brote agudo es como puente para el empleo posterior de AZA/6-MP como tratamiento de mantenimiento. Muchos pacientes que están en esta situación clínica ya habían estado tratados previamente con inmunomoduladores por lo que se plantea el dilema de si volver a utilizar un

fármaco que ya había fracasado o aplicar nuevas líneas terapéuticas[49-54].

Terapia biológica: Infliximab y Adalimumab

Los fármacos anti-TNF se están empleando en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal desde hace más de 10 años. Su uso ha comenzado como tratamiento de inducción y mantenimiento de la remisión en la EC de patrón inflamatorio así como en la enfermedad fistulizante y perianal. Estas indicaciones son similares para los dos fármacos actualmente aprobados por la Agencia Europea del Medicamento (EMEA): Infliximab (IFX) y Adalimumab (ADA).

En la colitis ulcerosa, el factor de necrosis tumoral (TNF) también tiene un papel importante en el proceso de la inflamación como se demuestra con la presencia de niveles elevados del mismo en las heces de los pacientes con enfermedad activa. Después de resultados prometedores con IFX en ensayos no controlados y con escaso número de pacientes, los ensayos controlados multicéntricos desarrollados en la primera década de este siglo (ACT-1 y ACT-2) han confirmado la eficacia en la inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con CU moderada-grave[55]. (ver capítulo 4)

Todos estos datos han llevado a considerar infliximab como terapia indicada en pacientes con CU moderada-grave que han fracasado a 5-ASA, corticoides e inmunosupresores. La indicación incluye tanto a pacientes ambulantes como a hospitalizados con un patrón de dosis y esquema terapéutico igual al usado en la EC.

En el subgrupo de pacientes hospitalizados con brote grave o fulminante de CU, el tratamiento con IFX frente a placebo, ha demostrado su mayor eficacia al analizar las tasas de mortalidad y de colectomías[35]. Estos datos se han confirmado posteriormente, aunque con diseños de estudio diferentes, porque a día de hoy, parece imposible volver a repetir el diseño de Järnerot et al[56-58]. Lees et al[59] en un análisis retrospectivo demuestra que la respuesta (evitar la colectomía) a IFX en la CU grave es del 66% durante la hospitalización y en los 3 meses posteriores.

El empleo de IFX en la colitis moderada-grave, no está influído por la extensión de la enfermedad. Cuando hablamos de formas graves, todos nosotros imaginamos pacientes con enfermedad extensa, pero también IFX se ha usado y se usa en la proctitis refractaria[60] y en la "pouchitis" cuando han fracasado los pasos terapéuticos previos.

Un dilema en los últimos años ha sido qué medicamento elegir (ciclosporina o infliximab) para tratar los brotes graves o fulminantes de la CU. Ambos fármacos funcionan, al menos en el corto plazo, y la elección entre uno y otro depende mas de la experiencia y familiaridad en el uso de cada uno de ellos, de la presencia de comorbilidades y

del perfil de seguridad. La mayoría de los gastroenterólogos estamos ahora mucho mas cómodos con el IFX gracias a la experiencia acumulada al tratar la EC y, por otro lado, IFX tiene menores efectos secundarios o colaterales. Con ambos fármacos es necesario el cribado de infecciones comunes y oportunistas y, en tratamientos de mantenimiento con IFX, vigilar la aparición de linfomas. Recientemente, durante el 6º congreso de ECCO, Laharie et al presentaron los resultados definitivos del primer estudio multicéntrico y randomizado comparando IFX y CyA en el tratamiento de la CU grave refractaria a corticoides. Se incluyeron dos brazos de tratamiento con 56 pacientes en cada uno de ellos. Un brazo recibió tratamiento con CyA 2mg/kg/día durante 7 días para continuar después con tratamiento oral. El otro brazo recibió IFX 5mg/kg/día según el esquema clásico a las semanas 0-2-6. El objetivo principal era la cuantificación del fallo terapéutico y en este sentido, los resultados son similares con las dos terapias [73].

El fracaso con IFX o CyA, da paso a la colectomía. Antes de tomar esta decisión, puede intentarse un segundo rescate con el fármaco alternativo y aquí la vida media de IFX y CyA tienen su importancia. La ciclosporina tiene una vida media corta, al contrario que IFX, por lo que conceptualmente es preferible el paso de CyA a IFX que viceversa para evitar un exceso de inmunosupresión, muy importante en pacientes que están en la antesala del quirófano[61].

Como en la EC, también en CU se ha diseñado un estudio similar al SONIC[62] para evaluar la mejor estrategia de tratamiento en CU moderada-severa. Se comparan resultados de AZA, IFX y de AZA más IFX. Los resultados de remisión sin esteroides son superiores con la terapia combinada que con monoterapia y, dentro de esta, la mayor tasa de remisión es con IFX[74].

Hasta ahora hemos hablado en exclusiva de IFX, pero ¿qué sucede con ADA?. Desde 2005, en España, ADA está aprobado en EC mostrando una eficacia y seguridad similar a IFX. Debido a la eficacia de IFX en la CU, debiéramos pensar que ADA obtendría similares resultados y ya hay evidencias que lo apuntan en pacientes no tratados previamente con IFX[63] así como en pacientes con intolerancia o pérdida de respuesta previa a IFX[64, 65] pero no tenemos estudios multicéntricos amplios que lo sustenten. Esta indicación de ADA todavía no aparece en la ficha técnica del producto en la EMEA ni en la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Cirugía

Después de 3 días de tratamiento intensivo, si no hay respuesta, la indicación es operar[61]. La colectomía total con reservorio ileoanal es la técnica de elección en aquellos pacientes que no han respondido a las terapias analizadas con anterioridad. Las características técnicas de esta cirugía están perfectamente establecidas con procedimientos en 2 ó 3 tiempos y con indicaciones especiales en casos de mujeres

en edad fértil ya que la anastomosis ileoanal con reservorio plantea problemas de fecundidad. En estos casos, se puede realizar una anastomosis ileorectal si la actividad inflamatoria en el recto es leve y puede ser controlada. En una segunda fase, una vez finalizada la etapa fértil, se podría planificar de nuevo la anastomosis ileoanal con reservorio[32]. La cirugía requiere equipos cualificados que realicen más de 10 procedimientos anuales y la decisión de operar debe ser tomada por gastroenterólogos, cirujanos y, evidentemente, por el paciente.

Un tema que generalmente enfrenta a clínicos y cirujanos es el momento de la intervención. Los cirujanos se quejan de que los pacientes llegan a sus manos en situaciones muy difíciles, enfermos en situación crítica y con fallo multiorgánico y los clínicos nos quejamos de que los cirujanos actúan prematuramente o muy tarde. Es complicado encontrar el punto de equilibrio aunque todos estamos de acuerdo en que el objetivo es siempre salvar al paciente, no salvar el colon. De todas formas, aunque el ánimo sea curar, la calidad de vida importa mucho y ésta, casi siempre, es mayor con el propio colon que sin él.

La cirugía en la CU es curativa, aunque no exenta de complicaciones importantes[66] y esto es una tremenda diferencia con la EC, donde la cirugía no cura nada, solamente soluciona problemas concretos y, muchas veces, de forma exclusivamente temporal por lo que la técnica quirúrgica debe ser lo más económica posible.

Otras Terapias

A lo largo de los años se han ensayado diversos fármacos, generalmente inmunosupresores y biológicos, con escasos resultados. Metotrexato no ha demostrado ser una alternativa a AZA/6-MP y Tacrolimus tampoco mejora los resultados de la ciclosporina. En cuanto a los fármacos biológicos, ya hemos comentado la posición de ADA y hay publicados ensayos puntuales con varias moléculas incluidas en el grupo genérico de los biológicos con resultados desiguales[67]. En este campo, estamos seguros que los avances serán enormes en los próximos años.

Entre las terapias alternativas destaca desde hace años la Leucocitoaféresis que, mediante dos tipos de filtros actualmente en el mercado, fija y elimina los neutrófilos activados de sangre periférica. Esta técnica extracorpórea, cara e incómoda, se ha utilizado fundamentalmente en Japón, siendo los ensayos publicados en todo el mundo de pocos pacientes y con situaciones clínicas no homogéneas. Los resultados son positivos en el tratamiento de la CU activa corticodependiente o corticorresistente pero todavía no hay respuestas claras a cómo y cuándo utilizarla[68-70].

Carcinoma Colo-rectal en Colitis Ulcerosa

El riesgo de desarrollar cáncer de colon (CCR) en pacientes con colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn colónica está aumentado en 2-5 veces comparado con la población general siendo el CCR la neoplasia más frecuente en los pacientes con CU o EC. No obstante la asociación entre EC y CCR ha sido generalmente considerada como menos consistente respecto a la CU. Recientemente diversos metaanálisis han demostrado que existe un incremento de riesgo de CCR en la EC del 2,5 el cual aumenta hasta 4,5 en aquellos pacientes con EC de afectación colónica[71]. Los factores que influyen en su aparición incluyen la extensión y duración de la enfermedad así como el mantenimiento de la inflamación en el tiempo[72]. En el terreno concreto de la CU, la asociación con la colangitis esclerosante primaria aporta un riesgo extra. El riesgo de CCR se combate fundamentalmente con el cribado periódico mediante colonoscopia a partir de los 10 años del diagnóstico y esta estrategia, a la vista de los datos actuales, debe ser similar para ambas enfermedades.

Durante años, se han postulado los efectos beneficiosos de los 5-ASA en la prevención del cáncer asociado a la CU. Estos efectos estarían relacionados con el control de la inflamación y de la estabilidad del ADN de la célula intestinal.

Conclusiones

Al afrontar las diferencias entre CU y EC teníamos muy claro que debíamos aportar datos de nuestra propia y más cercana experiencia. Aunque CU y EC son dos entidades con evidentes similitudes en cuanto al manejo clínico y tratamiento, no es menos cierto que las diferencias entre ambas son enormes en relación con la historia natural de cada una de ellas.

A día de hoy, en las consultas de EII, el grueso de los pacientes corresponde a EC, probablemente debido a que la gran mayoría del 40% de pacientes con proctitis acude a revisión anual o de forma esporádica. Este dato estadístico nos ha llevado a pensar que tratar una CU era más sencillo o más cómodo que tratar una EC y, de ahí, la pregunta con la que iniciábamos este capítulo.

Una vez revisados nuestros datos y los referentes de la literatura médica, quizá debiéramos replantearnos la pregunta porque todavía un 30% de pacientes mantienen actividad inflamatoria sintomática de forma crónica y aproximadamente un 20% habrán sufrido una colectomía. De forma general, se ha considerado que la colectomía cura la enfermedad y en cierta forma esto es cierto pero no se puede obviar la aparición de "pouchitis" y otras complicaciones así como la escasa o discreta mejoría de la calidad de vida de los pacientes operados.

Es seguro que, en los próximos años, el tratamiento de la Colitis Ulcerosa adoptará una estrategia tipo "top-down" para intentar evitar colectomías y reducir el porcentaje de pacientes con actividad clínica. De este modo, también disminuiremos el riesgo de CCR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Farmer RG. The clinical evolution of inflammatory bowel disease, 1960-2010: an eyewitness account. Am J Gastroenterol 2010;105:1922-4.

2. Edwards FC, Truelove SC. The Course and Prognosis of Ulcerative Colitis. Gut 1963;4:299-315.

3. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br Med J 1955;2:1041-8.

4. Hardy TL, Bulmer E. Ulcerative Colitis: A Survey of Ninety-Five Cases. Br Med J 1933;2:812-5.

5. Hawkins HP. The Identity of British Ulcerative Colitis and Tropical Bacillary Dysentery. Br Med J 1909;2:1331-2.

6. Hawkins HP. An Address on the Natural History of Ulcerative Colitis and its Bearing on Treatment. Br Med J 1909;1:765-70.

7. Hurst AF. Discussion on Ulcerative Colitis. Proc R Soc Med 1923;16:106-8.

8. Loftus EV, Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Inciden ce, prevalence, and environmental influences. Gastroenterology 2004;126:1504-17.

9. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). Gut 1996;39:690-7.

10. Brullet E, Bonfill X, Urrutia G, et al. Estudio epidemiologico sobre la inciden cia de enfermedad inflamatoria intestinal en cuatro areas espanolas. Grupo Español para el Estudio Epidemiologico de la Enfermedad Inflamatoria In testinal. Med Clin (Barc) 1998;110:651-6.

11. Ruiz Ochoa V. Estudio epidemiologico en la enfermedad de Crohn en Galicia en el periodo de 1976 a 1983. Rev Esp Enferm Apar Dig 1984;66:273-9.

12. Etchevers MJ, Aceituno M, Garcia-Bosch O, et al. Risk factors and characte ristics of extent progression in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2009;15:1320-5.

13. Hodgson HJ. The natural history of treated ulcerative colitis. Gastroentero logy 1994;107:300-2.

14. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; preliminary report on a therapeutic trial. Br Med J 1954;2:375-8.

15. 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 ulce rative colitis. Gastroenterology 2007;132:763-86.

16. Walmsley RS, Ayres RC, Pounder RE, et al. A simple clinical colitis activity index. Gut 1998;43:29-32.

17. Regueiro M, Rodemann J, Kip KE, et al. Physician assessment of ulcerative colitis activity correlates poorly with endoscopic disease activity. Inflamm Bowel Dis 2011;17:1008-14.

18. Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized stu dy. N Engl J Med 1987;317:1625-9.

19. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, et al. Ulcerative colitis and clinical cour se: results of a 5-year population-based follow-up study (the IBSEN study). Inflamm Bowel Dis 2006;12:543-50.

20. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Course of ulcerative colitis: analysis of changes in disease activity over years. Gastroenterology 1994;107:3-11.

21. Langholz E, Munkholm P, Nielsen OH, et al. Incidence and prevalence of ulcerative colitis in Copenhagen county from 1962 to 1987. Scand J Gas troenterol 1991;26:1247-56.

22. Cosnes J, Cattan S, Blain A, et al. Long-term evolution of disease behavior of Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2002;8:244-50.

23. Munkholm P. Crohn's disease--occurrence, course and prognosis. An epi demiologic cohort-study. Dan Med Bull 1997;44:287-302.

24. Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Jr., Colombel JF, et al. The natural history of adult Crohn's disease in population-based cohorts. Am J Gastroenterol 2010;105:289-97.

25. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcera tive colitis: a meta-analysis. Gut 2001;48:526-35.

26. Casellas F, Arenas JI, Baudet JS, et al. Impairment of health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a Spanish multicenter study. Inflamm Bowel Dis 2005;11:488-96.

27. Ng SC, Kamm MA. Therapeutic strategies for the management of ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2009;15:935-50.

28. Moody GA, Eaden JA, Helyes Z, et al. Oral or rectal administration of drugs in IBD? Aliment Pharmacol Ther 1997;11:999-1000.

29. Bebb JR, Scott BB. How effective are the usual treatments for ulcerative colitis? Aliment Pharmacol Ther 2004;20:143-9.

30. Kornbluth A, Sachar DB, Practice Parameters Committee of the American College of G. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American Co llege Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gas troenterol 2010;105:501-23; quiz 24.

31. Regueiro M, Loftus EV, Jr., Steinhart AH, et al. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. Inflamm Bowel Dis 2006;12:979-94.

32. Travis SP, Stange EF, Lemann M, et al. European evidence-based Consen sus on the management of ulcerative colitis: Current management. J Cro hns Colitis 2008;2:24-62.

33. Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2011;140:1827-37 e2.

34. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, et al. Predicting the outcome of severe ulce rative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. Aliment Pharmacol Ther 2004;19:1079-87.

35. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in se vere to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-contro lled study. Gastroenterology 2005;128:1805-11.

36. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, et al. Early predictors of glucocorticos teroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcera tive colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10:831-5.

37. Seo M, Okada M, Yao T, et al. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1992;87:971-6.

38. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, et al. Predicting outcome in severe ulce rative colitis. Gut 1996;38:905-10.

39. Kumar S, Ghoshal UC, Aggarwal R, et al. Severe ulcerative colitis: prospecti ve study of parameters determining outcome. J Gastroenterol Hepatol 2004;19:1247-52.

40. Cassinotti A, Actis GC, Duca P, et al. Maintenance treatment with azathio prine in ulcerative colitis: outcome and predictive factors after drug with drawal. Am J Gastroenterol 2009;104:2760-7.

41. Domenech E, Garcia-Planella E, Bernal I, et al. Azathioprine without oral ciclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intrave nous ciclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2002;16:2061-5.

42. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on controlled therapeutic trial. Br Med J 1974;4:627-30.

43. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulce rative colitis. Br Med J (Clin Res Ed) 1982;284:1291-2.

44. Leung Y, Panaccione R, Hemmelgarn B, et al. Exposing the weaknes ses: a systematic review of azathioprine efficacy in ulcerative colitis. Dig Dis Sci 2008;53:1455-61.

45. Dignass AU, Hartmann F, Sturm A, et al. Management of inflammatory bowel diseases during pregnancy. Dig Dis 2009;27:341-6.

46. Ferrero S, Ragni N. Inflammatory bowel disease: management issues du ring pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2004;270:79-85.

47. Gisbert JP. Safety of immunomodulators and biologics for the treatment of inflammatory bowel disease during pregnancy and breast-feeding. Inflamm Bowel Dis 2010;16:881-95.

48. Moskovitz DN, Van Assche G, Maenhout B, et al. Incidence of colectomy du ring long-term follow-up after cyclosporine-induced remission of severe ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2006;4:760-5.

49. Hart AL, Ng SC. Review article: the optimal medical management of acute severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 32:615-27.

50. Kornbluth A, Present DH, Lichtiger S, et al. Cyclosporin for severe ulcerati ve colitis: a user's guide. Am J Gastroenterol 1997;92:1424-8.

51. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerati ve colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med 1994;330:1841-5.

52. Arts J, D'Haens G, Zeegers M, et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2004;10:73-8.

53. Caprilli R. In the case of nonresponse to steroids, what is the second level of treatment in ulcerative colitis? Inflamm Bowel Dis 2008;14 Suppl 2:S226-7.

54. Cohen RD. How should we treat severe acute steroid-refractory ulcerative colitis? Inflamm Bowel Dis 2009;15:150-1.

55. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2005;353:2462-76.

56. Jakobovits SL, Jewell DP, Travis SP. Infliximab for the treatment of ul cerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006. Aliment Pharmacol Ther 2007;25:1055-60.

57. Oussalah A, Evesque L, Laharie D, et al. A Multicenter Experience With In fliximab for Ulcerative Colitis: Outcomes and Predictors of Response, Opti mization, Colectomy, and Hospitalization. Am J Gastroenterol.

58. Russo EA, Harris AW, Campbell S, et al. Experience of maintenance inflixi mab therapy for refractory ulcerative colitis from six centres in England. Aliment Pharmacol Ther 2009;29:308-14.

59. Lees CW, Heys D, Ho GT, et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. Ali ment Pharmacol Ther 2007;26:411-9.

60. Bouguen G, Roblin X, Bourreille A, et al. Infliximab for refractory ulcerative proctitis. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:1178-85.

61. Prantera C. When is it time for surgery in severe ulcerative colitis? Inflamm Bowel Dis 2008;14 Suppl 2:S240.

62. 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.

63. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. Gut 2011.

64. Oussalah A, Laclotte C, Chevaux JB, et al. Long-term outcome of adalimumab therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: a single-centre experience. Aliment Pharmacol Ther 2008;28:966-72.

65. Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Roblin X, et al. Adalimumab induction therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. World J Gastroenterol 2007;13:2328-32.

66. Ferrante M, Declerck S, De Hertogh G, et al. Outcome after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2008;14:20-8.

67. Hanauer SB. The role of biologics in ulcerative colitis. Dig Dis 28:497-500.

68. Ljung T, Thomsen OO, Vatn M, et al. Granulocyte, monocyte/macrophage apheresis for inflammatory bowel disease: the first 100 patients treated in Scandinavia. Scand J Gastroenterol 2007;42:221-7.

69. Domenech E, Hinojosa J, Esteve-Comas M, et al. Granulocyteaphaeresis in steroid-dependent inflammatory bowel disease: a prospective, open, pilot study. Aliment Pharmacol Ther 2004;20:1347-52.

70. Hanai H, Watanabe F, Takeuchi K, et al. Leukocyte adsorptive apheresis for the treatment of active ulcerative colitis: a prospective, uncontrolled, pilot study. Clin Gastroenterol Hepatol 2003;1:28-35.

71. Jess T, Gamborg M, Matzen P, et al. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. Am J Gastroenterol 2005;100:2724-9.

72. Itzkowitz SH, Present DH, Crohn's, et al. Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2005;11:314-21.

73. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Clicosporin versus infliximab in acute severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: A ran domized study. Journal of Crohn's & Colitis 2011. Abstracts of the 6th Con gress of ECCO; 2011 February 24-26; Dublin, Ireland.

74. Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Infliximab, azathioprine, or in fliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative co litis: The UC SUCCESS trial. Journal of Crohn's & Colitis 2011. Abstracts of the 6th Congress of ECCO; 2011 February 24-26; Dublin, Ireland.

2 - CURACIÓN MUCOSA EN LA COLITIS ULCEROSA

Juan Ramón Pineda Mariño
Servicio de Aparato Digestivo . Complejo Hospitalario Universitario de Vigo

Aurelio Lorenzo González
Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

INTRODUCCIÓN

Clásicamente, el tratamiento de los pacientes con colitis ulcerosa se ha focalizado en el objetivo principal de inducir y mantener la remisión sintomática. Sin embargo, centrarse exclusivamente en conseguir la mejoría clínica a corto plazo puede no ser suficiente para cambiar la historia natural de la enfermedad y, además, no siempre muestra una buena correlación con la remisión de la actividad endoscópica[1]. En la colitis ulcerosa, la gravedad de las lesiones endoscópicas predice un curso clínico mas agresivo y un riesgo mayor de complicaciones. Además, la evidencia actual parece demostrar que la curación mucosa puede alterar el curso de la enfermedad, ya que está asociada a una remisión clínica sostenida y a una reducción del número de hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas. Por este motivo, es importante conseguir la reducción de la actividad endoscópica, con la intención final de alcanzar la curación mucosa completa, macroscópica y microscópica. Diferentes ensayos clínicos han puesto de manifiesto que la curación mucosa es un objetivo alcanzable con las terapias nuevas disponibles (infliximab, mesalazina –MMX). Estos fármacos serían capaces de inducir y mantener la curación mucosa durante largos periodos de tiempo.

DEFINICIÓN DE CURACIÓN MUCOSA

En el momento actual no existe un acuerdo acerca de la definición de curación mucosa en la colitis ulcerosa, que hace que la comparación de los resultados entre los diferentes ensayos clínicos sea difícil de interpretar. Como ejemplo, en algunos estudios la definición de curación mucosa acepta la presencia de eritema y friabilidad leves en la endoscopia, mientras que otros, más exigentes, consideran la presencia de curación mucosa solo si existe una ausencia completa de alteraciones macroscópicas. Sin embargo, la curación mucosa como objetivo terapéutico tiene sus propias limitaciones[2]. Como ya hemos comentado no existe una definición validada de curación mucosa endoscópica. Durante las últimas décadas se han utilizado diferentes índices endoscópicos para definir la gravedad de las lesiones endoscópicas. Al menos, nueve índices endoscópicos, la mayoría no validados, han sido publicados, que miden diferentes características endoscópicas (friabilidad, sangrado, ulceración, alteración del patrón vascular)[3]. Estos índices están sujetos a una gran variabilidad interobservador y son demasiados complejos para ser aplicados en la práctica clínica (tabla 1).

Otro aspecto controvertido es si la definición de curación mucosa se debe basar solo en criterios endoscópicos o también debe incluir criterios microscópicos. En 1991 Riley y col. demostraron un mayor riesgo de recidiva entre los pacientes que presentaban actividad histológica a pesar de estar en remisión clínica y endoscópica[4]. Recientemente, Li y col. utilizando endomicroscópia confocal, demostró que más de la mitad de los pacientes con endoscopia normal tenían evidencia de inflamación

aguda histológica[5]. Estos datos sugieren que la curación macroscópica puede no ser suficiente para predecir con exactitud cual va ser el pronóstico de la enfermedad a largo plazo.

En el año 2007, the International Organization of IBD propuso como definición de curación mucosa la ausencia de friabilidad, sangrado, erosiones y úlceras en todos los segmento visualizados de la mucosa colónica[6].

ÍNDICE ENDOSCÓPICO	VARIABLES ENDOSCÓPICAS
Índice de Baron	Patrón vascular, sangrado y friabilidad
Índice de Baron modificado	Patrón vascular, ulceración, sangrado y fiabilidad
Índice de Mayo	Patrón vascular, ulceración, sangrado y friabilidad
Índice de Powell-Tuck	Sangrado
Índice endoscópico de Rachmilewitz	Granularidad, patrón vascular, sangrado y lesión mucosa
Grado sigmoidoscópico	Patrón vascular, friabilidad y ulceración
Índice de inflamación sigmoidoscópica	Patrón vascular, granularidad, friabilidad, úlceras y sangrado
Índice de Sutherland	Friabilidad y sangrado

Tabla I *Índice de actividad endoscópica en la colitis ulcerosa*

LA CURACIÓN MUCOSA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

En el futuro, la curación mucosa va a tener una gran importancia ya que va a guiar la toma de decisiones terapéuticas[7]. En los pacientes que presentan un empeoramiento clínico o una recidiva de la enfermedad, la decisión de intensificar el tratamiento deberá basarse en la evidencia endoscópica de actividad inflamatoria y no en las manifestaciones clínicas. Además, actualmente disponemos de una información limitada que nos permita determinar cuál es la duración ideal del tratamiento biológico de los pacientes que se mantienen en remisión clínica, y que presentan un riesgo potencial de desarrollar linfomas si son sometidos a tratamientos indefinidos . Por otro lado, un estudio reciente investigó la frecuencia de recidiva tras la retirada del tratamiento inmunosupresor en un grupo de pacientes en remisión estable[8]. El estudio demostró una frecuencia de recidiva del 66% en 5 años, lo que indica que un tercio de los pacientes fueron capaces de suspender el tratamiento sin recidiva. Por ello, la confirmación de la curación mucosa macroscópica y microscópica podría ser útil para seleccionar aquellos pacientes con menor riesgo de recidiva de la enfermedad si descontinuamos el tratamiento biológico o inmunosupresor.

Sin embargo, la curación mucosa también plantea problemas para el clínico. La colonoscopia es una técnica invasiva habitualmente mal aceptada por el paciente. Otros marcadores no invasivos de inflamación, como la calprotectina y lactoferrina fecal, están siendo evaluados. Un estudio reciente demostró que un nivel bajo de calprotectina fecal es un factor predictivo de curación mucosa[9]. Estos biomarcadores se correlacionan bien con la actividad histológica y endoscópica, y en un futuro, podrían sustituir a la colonoscopia[10].

CURACIÓN MUCOSA PREVIA A LA ERA DE LOS BIOLÓGICOS

En la colitis ulcerosa, a diferencia de la enfermedad de Crohn, ya en el primer ensayo clínico publicado en el año 1955 por Truelove y col.[11] se sentaba la importancia de la curación mucosa o endoscópica. Pero a pesar de esto, la curación mucosa casi nunca había sido un objetivo importante de los ensayos clínicos controlados, por lo que los datos existentes sobre la influencia de la remisión endoscópica en la enfermedad inflamatoria eran escasos. Es en el año 1982 cuando aparece el primer estudio que incluía, en el índice de actividad de la colitis ulcerosa, criterios de curación endoscópica, aunque aún con un bajo peso[12], siendo en fechas mas recientes, en los años 2007 y 2008, cuando este concepto se incorpora de forma definitiva a la definición de remisión de la enfermedad en estudios y consensos [13,6].

Como se comentará más adelante, en la etapa anterior a la terapia biológica, el estudio que más datos e información nos aporta sobre la curación mucosa, es un estudio poblacional noruego (grupo IBSEN) publicado en Agosto de 2007 y cuyo objetivo era evaluar la influencia de la curación mucosa en una cohorte poblacional a lo largo de 5 años de seguimiento[14]. Este estudio confirma que la curación mucosa es un marcador pronóstico y de cambio evolutivo de la enfermedad, pero tiene importantes limitaciones como son el hecho de utilizar un índice de actividad endoscópica propio, nuevo y no validado y, que más aún en la enfermedad de Crohn, sus hallazgos serían difícilmente extrapolables a la práctica clínica actual[15].

Una de las posibles causas por las que la curación mucosa no se ha considerado un objetivo terapéutico clave hasta hace poco, pudo haber sido el hecho de que los resultados obtenidos en los primeros estudios sobre cicatrización endoscópica con corticosteroides no arrojaron resultados muy alentadores, y aunque si bien inducen la cicatrización mucosa no son capaces de mantener esta curación mucosa a largo plazo[16].

No existen datos sobre curación mucosa con azatioprina en colitis ulcerosa, pero los estudios realizados con inmunosupresores tiopurínicos en la enfermedad de Crohn (aunque todos ellos con un número limitado de pacientes) sí que fueron los primeros en describir la curación mucosa; así azatioprina a largo plazo demostró curación endoscópica en colon [17,18].

Otro estudio realizado con metotrexato también demostró remisión endoscópica tanto en la enfermedad de Crohn como en colitis ulcerosa[19].

Por lo que respecta a los fármacos 5-ASA hay algunos estudios que sugieren que los aminosalicilatos tanto orales como tópicos pueden producir remisión endoscópica en los pacientes respondedores al tratamiento, aunque para confirmar esta afirmación se necesitarían estudios específicamente diseñados con este objetivo y con un número alto de pacientes [20].

Aunque claramente no es un prebiológico la leucocitoaféresis podría favorecer la curación mucosa en colitis ulcerosa [21, 22, 23].

CURACIÓN MUCOSA CON LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS

En el entorno de la Enfermedad inflamatoria intestinal la llegada de las terapias biológicas ha supuesto un punto de inflexión, marcando un antes y un después, y no podía ser diferente en el planteamiento de algunos objetivos y directrices a seguir como es el caso de la curación mucosa.

Como es bien sabido fue en la enfermedad de Crohn donde primero se usaron los fármacos Anti-TNF, siendo el uso clínico de los biológicos incorporado con posterioridad en el tratamiento de la colitis ulcerosa posiblemente al ser esta considerada como fundamentalmente dependiente de respuesta Th2. Es en el año 2005 cuando aparece el trabajo de Jarnerot [24] y como veremos posteriormente los estudios ACT 1 y 2 demostrando su eficacia y consecuentemente su aprobación de uso.

Infliximab en colitis ulcerosa

Actualmente en la colitis ulcerosa se plantea el tratamiento biológico en dos situaciones clínicas: corticorefractariedad y corticodependencia. Al igual que en la enfermedad de Crohn, infliximab es el fármaco que aporta una mayor información sobre la curación mucosa en colitis ulcerosa. En los subanálisis endoscópicos de los estudios ACT se valoraba como veremos la curación mucosa, utilizando el índice de Mayo, y consideraban curación endoscópica un 0 ó un 1 en el subescore endoscópico de Mayo. En estos estudios, entre otras cosas, se observó que los pacientes que tenían curación mucosa en la semana 8 tras el tratamiento de inducción con infliximab, tenían una mayor remisión mucosa a largo plazo [25].

En un estudio de Järnerot y col., publicado en el año 2005 y realizado en pacientes con colitis ulcerosa corticorresistente muy grave, los resultados en cuanto a la curación mucosa no fueron concluyentes.

Un estudio relativamente reciente (año 2008), abierto y prospectivo, en pacientes con colitis ulcerosa córticodependiente, todos ellos refractarios y/o intolerantes a AZA, en los que se realizó la evaluación endoscópica utilizando los mismos criterios que en los estudios ACT, se observo una curación mucosa a las 52 semanas en el 70% de los pacientes tratados con infliximab. Además se objetivó una gran correlación entre la curación mucosa y la remisión clínica sin corticosteroides, objetivándose remisión clínica y endoscópica en el 50% de los pacientes a los dos años[26].

Adalimumab en la Colitis Ulcerosa

En el momento actual el único agente biológico con indicación aprobada en la colitis ulcerosa es el infliximab; pero en un futuro próximo es seguro que otros biológicos será incluida su autorización de uso en la colitis ulcerosa, siendo adalimumab el mejor posicionado en estos momentos. A día de hoy sólo existen estudios muy limitados, donde sólo se incluyen pacientes con pérdida de respuesta o intolerancia a infliximab. El primero de estos estudios es el de un grupo francés que incluía 10 pacientes con colitis ulcerosa con pérdida de respuesta o intolerancia a infliximab[27]. Estos 10 pacientes fueron evaluados a las 4 semanas, tras dos dosis de adalimumab (semana 0:160 mgrs, semana 2: 80 mgrs), viendo que el 40% de ellos presentaron mejoría, y que de los no respondedores 2 precisaron colectomía. Este mismo grupo francés presentó los datos de 13 pacientes tratados con adalimumab por intolerancia o pérdida de respuesta a infliximab, con una media de seguimiento de 42 semanas [28]. Durante este tiempo el 46% de los pacientes fueron colectomizados, no habiendo diferencia en ambos grupos (intolerantes / pérdida de respuesta). Otro estudio abierto del año 2009[29] con 20 pacientes con colitis ulcerosa mostró respuesta a adalimumab en un 50% de los casos a las 24 semanas.

Con un mayor tiempo de seguimiento en estos momentos sólo encontramos publicados algunos casos clínicos; por ejemplo dos casos reportados en el año 2009 por un grupo nacional[30], de dos pacientes a tratamiento con adalimumab por reacción adversa a infliximab, con remisión clínica y endoscópica tras dos años de seguimiento.

Con los datos obtenidos y el escaso número de pacientes son muy pocas las conclusiones que se pueden extraer, precisándose futuros ensayos clínicos controlados que nos permitan evaluar la eficacia de adalimumab en la colitis ulcerosa.

RESULTADOS A LARGO PLAZO

Remisión a largo plazo

La curación mucosa en los pacientes con colitis ulcerosa podría estar asociada a un aumento en la frecuencia de remisión clínica a largo plazo y a un riesgo menor de recidivas. El primer estudio que sugirió estos resultados fue publicado por Truelove y Wright en 1966[31]. En este trabajo el 40% de los pacientes que alcanzaron la remisión endoscópica después del tratamiento agudo con corticoides orales y rectales permanecieron asintomáticos durante un año de seguimiento, en contraste con el 18% de pacientes que todavía tenían lesiones endoscópicas. Más recientemente, en un análisis retrospectivo de los estudios ACT 1 y 2, diseñados para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada-severa con infliximab, demostró que la proporción de pacientes en remisión clínica en la semana 30 de tratamiento fue cuatro veces mayor en los enfermos con curación mucosa en la semana 8 (48.3 %) comparado con aquellos sin curación mucosa (9.5%)[32]. Datos preliminares de otro estudio prospectivo, multicéntrico , que incluyó a 78 enfermos con colitis ulcerosa leve-moderada que recibieron mesalazina oral y rectal durante 6 semanas, seguido de terapia de mantenimiento con mesalazina oral durante 12 meses han demostrado resultados similares[33]. En este estudio, los pacientes en remisión clínica con endoscopia normal (se aceptaban eritema y/o friabilidad leves) después de 6 semanas de tratamiento agudo, recidivaron menos que los pacientes que presentaban actividad endoscópica (23% vs 80% ; p < 0,0001). Otro trabajo que tuvo como criterio de valoración la curación mucosa microscópica, y que incluyó a 82 enfermos con colitis ulcerosa, demostró que los pacientes en remisión clínica pero con evidencia histológica de inflamación aguda tenían un riesgo 2-3 veces mayor de recidiva a lo largo de los siguientes 12 meses que los pacientes sin inflamación histológica[4]. Estos hallazgos sugieren que el riesgo de recidiva sintomática puede estar reducido en los pacientes con colitis ulcerosa que alcanzan la curación mucosa.

Cáncer colorectal

Los pacientes con colitis ulcerosa tienen más riesgo de desarrollar un cáncer colorectal que la población general. Varios estudios han sugerido una correlación entre la inflamación crónica y el riesgo de cáncer en la colitis ulcerosa. En un estudio epidemiológico de casos-control que incluyó a 68 pacientes y 136 controles, Rutter y col. demostraron que el grado de inflamación intestinal fue un factor de riesgo de neoplasia colorrectal en pacientes con colitis ulcerosa de larga duración[34] . El análisis univariante reveló una correlación significativa entre la inflamación endoscópica (OR 2,54 ; 95 % CI : 1,45-4,44 ; p= 0 , 001) e histológica (OR 5,13 ; CI 95 % : 2,36-11,14 ; p < 0,001) y el riesgo de cancer colorrectal. En el análisis multivariante, la inflamación histológica permaneció como un factor predictivo independiente de malignidad (OR 4,69; 95% CI: 2,1- 10,48; P< ,0001). Recientemente, otro trabajo demostró que la

inflamación histológica prolongada fue un factor de riesgo para la progresión hacia una neoplasia avanzada en pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución (HR 3,0; 95 CI 1,4- 6,3)[35]. Estos datos parecen indicar que la inflamación mucosa es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal asociado a colitis ulcerosa, y sugieren que potencialmente la curación mucosa histológica prolongada podría disminuir este riesgo.

Cirugía

A pesar de los avances en el tratamiento médico, el número de intervenciones quirúrgicas requeridas por complicaciones asociadas a la colitis ulcerosa ha permanecido sin cambios a lo largo de los años.

Un estudio poblacional ya comentado previamente, de cohortes, realizado en Noruega, demostró que la curación mucosa después de un año de tratamiento fue asociada con un riesgo más bajo de colectomía futura en pacientes con colitis ulcerosa. El estudio reveló que el 2% de pacientes con curación mucosa después de 1 año de tratamiento precisaron cirugía a lo largo de los 5 años siguientes comparado con el 7% de pacientes sin curación mucosa (p= 0,02)[14]. Un trabajo dirigido a buscar factores predictivos de pronóstico a largo plazo en un grupo de pacientes tratados con infliximab por padecer una colitis ulcerosa refractaria, puso de manifiesto que la ausencia de curación mucosa endoscópica precoz (semanas 4 y 10) fue un factor asociado a colectomía futura[36]. Otros trabajos , han demostrado que la presencia de lesiones endoscópicas graves (úlceras profundas) ha sido asociado a una frecuencia mayor de complicaciones y colectomía[37]. La curación mucosa parece asociarse tambien a buen pronóstico clínico con menor riesgo de colectomía lo que resalta su importancia como estrategia terapéutica.

CONCLUSIONES

La evidencia científica disponible sobre la curación mucosa en la colitis ulcerosa está cambiando la manera de evaluar la actividad de la enfermedad, clásicamente basada en la valoración subjetiva de la mejoría sintomática, hacia formas más objetivas como la determinación de los biomarcadores fecales y el estudio de la actividad inflamatoria endoscópica e histológica. La curación mucosa va a tener un papel fundamental en determinar la eficacia del tratamiento y el pronóstico a lo largo plazo de los pacientes con colitis ulcerosa. Diferentes estudios han demostrado que los fármacos actuales, más potentes y utilizados de forma más precoz, pueden inducir y mantener la curación mucosa durante periodos prolongados de tiempo, y esto es un aspecto importante, ya que la curación mucosa está asociada a un menor riesgo de recidiva, cancer colorrectal y colectomía[38]. Por ello, aunque la curación mucosa supone un listón muy alto, es un objetivo terapéutico cuya inclusión deberá ser obligatoria en todos los ensayos clínicos futuros, pues dotaría de mas fuerza y

fiabilidad a dichos ensayos y limitaría, al ser los hallazgos endoscópicos un criterio más objetivo, la respuesta alta a placebo detectada en algunos estudios.
Sin embargo, con los conocimientos actuales todavía quedan varias preguntas sin contestar: ¿cual debe ser la duración razonable de un tratamiento antes de evaluar la curación mucosa?, ¿qué debemos hacer con un paciente que está en remisión clínica pero que todavía tiene actividad endoscópica?, y en este último caso ¿deberíamos intensificar el tratamiento a pesar de estar asintomático?. Finalmente, antes de que podamos utilizar la curación mucosa como una diana terapéutica en nuestra práctica clínica, necesitamos de una definición validada. Para ello, deberemos disponer de un índice endoscópico estandarizado que reduzca la gran variablidad intra- y interobservador observada con los índices actuales, y que permita demostrar el beneficio en términos pronósticos, una mejor selección de las necesidades terapéuticas a largo plazo y una mejoría en la calidad de vida.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rutgeerts P, Vermeire S, Van Assche G. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: imposible ideal o therapeutic target?. Gut 2007; 56: 453-455.

2. Kane S, Lu F, Kornbluth, et al. Controversies in mucosal healing in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2009, 15: 796-800.

3. Ha C, Kornbluth A. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: Where do we stand? . Curr Gastroenterol Rep 2010, 12: 471-478.

4. Riley SA, Mani V, Goodman MI, et al. Microscopic activity in ulcerative colitis: What does it mean?. Gut 1991, 32: 174-178.

5. Li CQ, Xie XJ, Yu T, et al. Classification of inflammation activity on ulcerative colitis by confocal laser endomicroscopy. Am J Gastroenterol 2010, 105: 1391-1396.

6. D´Haens, Sandborn WI, Feagan BG, et al. A review of activity indices and efficacy end points for clinical trials of medical thrapy in adults with ulcerative colitis. Gastroenterology 2007, 132: 763-786.

7. Pineton de Chambrun G, Peyrin-Biroulet L, Lemann M, et al. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2010, 7: 15-29.

8. Cassinoti A, Actis GC, Duca P, et al. Maintenance treatment with azathioprine in ulcerative colitis:outcome and predictive factors after drug withdrawal. Am J. Gastrenterol 2009, 104:2760-2767.

9. Hanai H , Takeuchi K , Lida T, et al. Relationship between focal calprotectina, intestinal inflammation and peripheral blood neutrophils in patients with active ulcerative colitis. Dig Dis Sci 2004, 49: 1438-1443.

10. Schoepher AM , Beglinger C, Straumann A, et al. Ulcerative colitis: correlation of the Rachmilewitz endoscopic activity index with fecal calprotectina, clinical activity, c- reactive protein and blood leukocytes. Inflamm Bowel Dis 2009, 15: 1851-1858.

11. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. Br.Medical J.- 1955;2(4947):1041-8.

12. Powell-Tuck J, Day DW, Buckell NA, et al. Correlations between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis. Dig Dis Sci. 1982;27(6):533-7.

13. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, et al. Eurpean evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis:definitions and diagnosis. J Crohn´s and Colitis.2008;2(1):2-23

14. Frøslie KF, Jahnsen J, Moum BA, et al. IBSEN Group. Mucosal healing in inflammatory bowel disease: results from a Norwegian population-based cohort. Gastroenterology. 2007;133:412-22.

15. Van Assche G. Does mucosal healing impact patient outcomes long-term? Inflamm Bowel Dis. 2008;14:577-8.

16. Beattie RM, Nicholls SW, Domizio P, et al. Endoscopic assessment of the colonic response to corticosteroids in children with ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1996; 22:373-9.

17. Lémann M, Mary JY, Colombel JF, et al. Groupe D'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. Gastroenterology. 2005;128:1812-8.

18. D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P. Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. Gastrointest Endosc. 1999;50:667-71.

19. Kozarek RA, Patterson DJ, Gelfand MD, et al. Methotrexate induces clinical and histologic remission in patients with refractory inflammatory bowel disease. Ann Intern Med.1989;110:353-6.

20. Klotz U. Colonic targeting of aminosalicylates for the treatment of ulcerative colitis. Dig Liver Dis. 2005;37:381-8.

21. D'Ovidio V, Aratari A, Viscido A, et al. Mucosal features and granulocyte-monocyte-apheresis in steroid-dependent/refractory ulcerative colitis. Dig Liver Dis. 2006;38:389-94.

22. Emmrich J, Petermann S, Nowak D, et al. Leukocytapheresis (LCAP) in the management of chronic active ulcerative colitis results of a randomized pilot trial. Dig Dis Sci. 2007;52:2044-53.

23. Cabriada JL, Ibargoyen N, Hernández A, et al. Sustained remission alter steroids and leukocitapheresis induced response in steroid-dependent ulcerative colitis: results at 1 year. Dig Liver Dis.2009;10:1016-20.

24. Järnerot G, Hertevig E, Frisliby I, et al. Infliximab as rescue therapyin severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo controlled study. Gastroenterology 2005;128:1805-11.

25. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2005;353:2462-76.

26. Barreiro-de Acosta M, Lorenzo A, Mera J, et al. Mucosal healing and steroid-sparing associated with infliximab for steroid-dependent ulcerative colitis. J Crohns Colitis. 2009;3:271-6.

27. Peyrin-Biroulet L, Laclotte C,Roblin X, et al. Adalimumab induction therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: an open labelstudy.World J. Gastroenterol 2007;3:2328-32.

28. Oussalah A, Laclotte C, Chevaux JB, et al. Long-term outcome of adalimumab therapy of ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: a single-centre experience. Aliment. Pharmacol. Ther.2008;28:966-72.

29. Afif W, Leighton JA, Hanauer SB, et al. Open-label study of adalimumab in patients with ulcerative colitis including those with prior loss of response or intolerance to infliximab. Inflamm Bowel Dis. 2009;15:1302-7.

30. Barreiro-de Acosta M, Lorenzo A, Domínguez-Muñoz JE. Adalimumab in ulcerative colitis: two cases of mucosal healing and clinical response at two years. World J Gastroenterol. 2009;15:3814-6.

31 . Wright R, Truelove SR. Serial rectal biopsy in ulcertative colitis during the course of a controlled therapeutic trial of various diets. Am J Dig Dis 1966, 11: 847- 857.

32. Rutgeerts P, Colombel JF, Reinisch W, et al. Infliximab induces and maintains mucosal mealing in patients with active ulcerative colitis: the ACT trial experience. Gut 2006, 54: A58. Abstract OP- G- 247.

33. Mencci G, Fasoli R, Saibeni S, et al. Prognostic significance of endoscopy re mission in patients with active ulcerative colitis treated with oral and topical mesalazine: preliminary results of a prospective, multicenter study. Gastroenterology 2006, 130: A 197 Abstract S1302.

34. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 2004, 126: 451- 464.

35. Gupta RB , Harpaz N , Itzkowitz S, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. Gastroenterology 2007, 133: 1099- 1105.

36. Ferrante M , Vermeire S , Fidder H, et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. Journal of Crohn´s and Colitis. 2008, 2: 219-225.

37. Carbonnel F, Lavergne A, Lemann M, et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. Dig Dis Sci 1994, 39: 1550- 1557.

38. Lichtenstein GR, Rutgeerts P. Importance of mucosal healing in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2010, 16: 338-346.

3 - RESERVORITIS ¿Colitis operada, colitis curada?

Virginia Ollero Pena
Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide . Área Sanitaria de Ferrol

Javier Castro Alvariño
Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide . Área Sanitaria de Ferrol

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente el 30% de los pacientes con colitis ulcerosa (CU) presentan en la evolución de su enfermedad una falta de respuesta al tratamiento médico, que hace necesaria la realización de colectomía[1]. La proctocolectomía total con anastomosis ileoanal con reservorio (IPAA), propuesta por Parks en 1978,[2] constituye en la actualidad el tratamiento quirúrgico de elección en aquellos pacientes con CU refractaria al tratamiento médico, o con CU asociada a displasia, así como en pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF). Se han diseñado distintos tipos de reservorios ileales, siendo el más comúnmente realizado el reservorio en forma de "J" (doble asa ileal) (Figura 1). También se emplean en la realización de reservorio aquellos formados con triple asa ileal (reservorio en " S ") (Figura 2), y cuádruple asa ileal (reservorio en "W"). Se ha demostrado que, a pesar de la mayor capacidad de éstos últimos, presentan resultados similares en cuanto a funcionalidad[3].

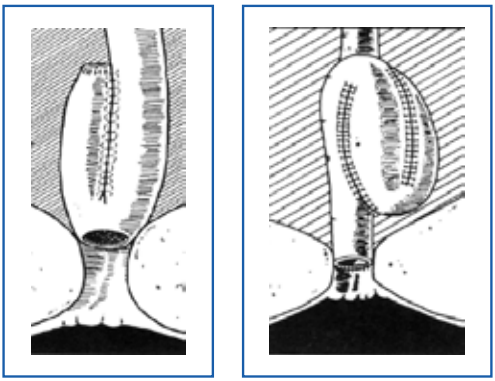

Figura 1 y 2 *Reservorio en J (izquierda). Reservorio en S (derecha). Fuente: Guía del reservorio ileoanal. United Ostomy Associations of America" (UOAA),*

Las principales ventajas de la IPAA incluyen el restablecimiento del tránsito y la mejoría en la calidad de vida. Sin embargo, los pacientes con CU a los que se realiza IPAA están expuestos al desarrollo de complicaciones inflamatorias y no inflamatorias en su evolución, con un riesgo acumulado de fallo del reservorio que oscila desde el 4% al 10%[4]. Entre las más frecuentes se incluirían la reservoritis, la enfermedad de Crohn (EC) del reservorio, la cuffitis, y el síndrome del reservorio irritable. La reservoritis ("pouchitis") es la complicación más frecuente a largo plazo en los pacientes con CU, con una prevalencia acumulada superior al 50%[5], observándose casi exclusivamente en la CU, siendo muy poco frecuente en pacientes con PAF. La mayoría de los pacientes con reservoritis responden de manera satisfactoria al tratamiento con antibióticos. Sin embargo, en torno a un 5%-19% de

los pacientes desarrollan formas recurrentes o crónicas, constituyendo una entidad de difícil manejo en la práctica clínica[6].

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS RESERVORITIS

Definición

La reservoritis ("pouchitis") es una complicación que afecta, en su evolución, a más del 50% de los pacientes con CU e IPAA[5], comunicándose una incidencia en los 12 primeros meses tras el cierre de la ilestomía superior al 40%[7]. La reservoritis se manifiesta en la mayoría de los caso como una inflamación no específica del reservorio ileoanal. Los síntomas de presentación típicos incluyen aumento del número de deposiciones, sangrado rectal, tenesmo, urgencia defecatoria, incontinencia y molestias pélvicas. Sin embargo, estos síntomas no son específicos de reservoritis, ya que también pueden presentarse en otros trastornos inflamatorios y no inflamatorios del reservorio. Por dicho motivo, la definición de reservoritis no puede basarse solamente en criterios clínicos sino que incluye también criterios endoscópicos e histológicos. Debido a la ausencia de criterios diagnósticos estandarizados se han desarrollado diferentes índices endoscópicos. Entre los índices más importantes destaca el Pouchitis Disease Activity Index (PDAI), establecido en 1994, que integra la definición de la Clínica Mayo y los criterios de St. Marks[8]. Posteriormente, Heuschen definió el Heidelberg Pouchitis Activity Score (PAS) en 2001. Este índice es muy similar al PDAI, presentando como principal diferencia la inclusión de inflamación crónica como criterio histopatológico, la exclusión de fiebre, así como mínimas modificaciones en los criterios endoscópicos[9]. El PDAI es el índice más empleado en los estudios clínicos. El cálculo del PDAI incluye tres apartados: síntomas clínicos, hallazgos endoscópicos y alteraciones histológicas, cada uno de ellos con una puntuación máxima de 6 (Tabla 1). Se define reservoritis como una puntuación del PDAI ≥ 7. Sin embargo, el PDAI no ha sido incorporado a la práctica clínica habitual debido a la complejidad del cálculo y el retraso diagnóstico que implica la evaluación de los criterios histológicos. En un intento de simplificar los criterios diagnósticos del PDAI, Shen et al han desarrollado un índice modificado (mPDAI)[10]. Éste incluye únicamente los criterios clínicos y endoscópicos del PDAI, con una puntuación total de 12, de tal manera que un mPDAI ≥ 5 sería diagnóstico de reservoritis.

VARIABLE	PUNTUACIÓN
Número de deposiciones/día por encima de lo habitual en el postoperatorio	
Igual	0
1-2 más	1
3 o más	2
Sangre en heces	
No u ocasional	0
Diaria	1
Urgencia defecatoria o dolor cólico	
Ausente	0
Ocasional	1
Habitual	2
Fiebre (>38º)	0
No	1
Sí	
Criterios endoscópicos	1
Edema	1
Granularidad	1
Friabilidad	1
Pérdida del patrón vascular	1
Exudado mucoso	1
Ulceración	
Criterios histológicos	
Infiltración polimorfonucleares	1
Leve	2
Moderada + abscesos crípticos	3
Severa + abscesos crípticos	
Ulceración por campo de bajo aumento	1
< 25%	2
25-50%	3
> 50%	

| Tabla I *PDAI (Pouchitis Disease Activity Index)*
Reservoritis definida como PDAI ≥ 7

Clasificación

En el momento actual no existe una clasificación uniforme de las reservoritis. En base a la etiología, duración de la enfermedad y actividad, o respuesta al tratamiento las reservoritis se pueden clasificar de la siguiente manera[11]:

- Idiopáticas o secundarias.

- Agudas (< 4 semanas) o crónicas (≥ 4 semanas).
- Episodios infrecuentes (< 2 episodios agudos), recidivantes (≥ 3 episodios agudos) o continuos.
- Respondedoras o no respondedoras a tratamiento antibiótico.

La clasificación basada en la respuesta al tratamiento antibiótico ha demostrado su utilidad en la práctica clínica, siendo la más empleada en la actualidad en los estudios clínicos. En función de esta respuesta, las reservoritis pueden clasificarse en: respondedora a antibióticos, antibiótico-dependiente y antibiótico-refractaria. La reservoritis respondedora a antibióticos se caracteriza por episodios infrecuentes que responden a un ciclo de 2 semanas de tratamiento a un único fármaco. En el caso de aquellas dependientes a antibióticos, los episodios son más frecuentes (≥ 4 episodios anuales) o existen síntomas de manera continua que hacen necesario el empleo reiterado de ciclos de tratamiento. Las reservoritis refractarias a antibióticos se definen como aquellas en las que no se ha producido mejoría clínica tras 4 semanas de tratamiento con un único antibiótico, siendo necesario emplear durante más de 4 semanas terapia combinada con dos o más antibióticos, 5-aminosalicilatos, corticoides o inmunomoduladores.

La gran mayoría de los pacientes con un primer episodio agudo de reservoritis responden a antibióticos. Sin embargo, la recurrencia es la norma, de tal manera que tras el episodio inicial, el 61% de los pacientes presentan al menos otro episodio. Aproximadamente entre un 5% y un 19% de los pacientes desarrollan enfermedad refractaria o recidivante[6]. Por lo tanto, la reservoritis constituye una entidad con diferentes fenotipos que van desde una enfermedad aguda, respondedora a antibióticos, hasta la forma más agresiva, con sintomatología crónica y refractaria al tratamiento.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Etiología

Existen muchos aspectos confusos respecto a la etiología y la patogenia de la reservoritis. La hipótesis más probable es que la reservoritis se desarrolle como resultado de un desequilibrio en la flora intraluminal, o disbiosis, que desencadenaría una respuesta inmune anormal en un huésped genéticamente susceptible[12].

Un reciente estudio analizó la flora a nivel del reservorio en pacientes con IPAA por CU y por PAF, con y sin reservoritis. Dicho análisis se realizó empleando técnicas de ARN ribosómico 16S. Se observó que en los pacientes sin reservoritis, la diversidad bacteriana fue mucho mayor en el grupo de PAF que en el de CU, y en este último también fue mucho mayor que aquellos con reservoritis y CU previa. Este estudio

sugiere que la disbiosis observada en lo reservorios de los pacientes intervenidos por CU podría ser un factor predisponte para la aparición de reservoritis[13].

Además de la existencia de disbiosis, se ha propuesto que sería necesaria la existencia de una respuesta inmune anormal a nivel de la mucosa. Se han descrito alteraciones en la inmunidad innata y adaptativa[14, 15].

La presencia de estasis fecal, y la consiguiente exposición a los contenidos fecales provocarían un sobrecrecimiento bacteriano, que resultaría en una serie de cambios inflamatorios. Estos cambios producirían una adaptación de la mucosa del reservorio hacia una metaplasia colónica, la cual facilitaría el desarrollo de disbiosis[16].

Factores de riesgo

Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de reservoritis se han estudiado de manera extensa como parte de la investigación de la etiología de esta enfermedad, muchas veces con resultados contradictorios. Se ha visto que factores como la edad, la raza o la técnica quirúrgica empleada no tienen repercusión en la frecuencia de aparición de la reservoritis. El sexo masculino presenta mayor probabilidad de desarrollar reservoritis crónica[17].

Diversos estudios han comunicado un incremento de la frecuencia de reservoritis en pacientes con manifestaciones extraintestinales y, de manera más específica, con colangitis esclerosante primaria. Lohmuller et al evaluaron a 734 pacientes sometidos a IPAA . Observaron que aquellos pacientes con manifestaciones extraintestinales previas a la cirugía tenían una incidencia de reservoritis del 39% frente al 26% de aquellos que no la presentaban. En el grupo de pacientes que desarrollaron manifestaciones extraintestinales posteriormente a la colectomia, se observó una frecuencia de reservoritis del 53% frente al 25% que no las desarrollaron[18].

De manera análoga a lo que ocurre en la CU, el tabaquismo parece ser un factor protector para el desarrollo de reservoritis crónica. Merret et al mostraron una frecuencia de reservoritis en el 33% de los pacientes exfumadores, un 25% en los no fumadores, y un 6% en los fumadores[19]. Estos hallazgos fueron confirmados posteriormente por otros estudios. El hecho de que el tabaco sea un factor preventivo en la CU y la reservoritis, sugiere que ambas entidades podrían compartir similares mecanismos etiopatogénicos.

En cuanto al papel de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón perinuclear (pANCA) los datos son controvertidos, al igual que ocurre con la existencia de ileitis por reflujo, y la extensión de la CU previa a la cirugía. Además, diversos estudios han mostrado que determinados polimorfismos genéticos incrementarían el riesgo de reservoritis, como son los del gen el antagonista del receptor de la

interleukina 1[20], y el NOD2/CARD15[21].

A la luz de los datos obtenidos en la evaluación de los factores de riesgo para el desarrollo de reservoritis, existen numerosas discrepancias. Dichas discrepancias probablemente estén en relación con la heterogenicidad de los estudios y los criterios diagnósticos empleados.

DIAGNÓSTICO

Como se ha mencionado anteriormente, el diagnóstico de reservoritis requiere no sólo la presencia de sintomatología sugestiva sino que debe ir acompañada de hallazgos endoscópicos e histológicos que confirmen dicho diagnóstico. Clínicamente se manifiesta como aumento del número de deposiciones, sangrado rectal, tenesmo, urgencia defecatoria, calambres abdominales, e incontinencia y fiebre en casos más graves. Estos síntomas también pueden presentarse en otros trastornos inflamatorios y no inflamatorios del reservorio, como son la cuffitis, la enfermedad de Crohn del reservorio y el síndrome del reservorio irritable. Shen et al demostraron la importancia de correlacionar los síntomas con los hallazgos clínicos e histológicos en un estudio en el que se evaluó a 46 pacientes con IPAA mediante el PDAI[22]. El 48% de los pacientes alcanzaron una puntuación en el PDAI ≥ 7, siendo, por lo tanto diagnosticados de reservoritis. Además, este estudio mostró que no existía correlación entre los síntomas, los hallazgos endoscópicos e histológicos, de tal manera que la clínica por sí misma no era suficiente para realizar el diagnóstico. El 25% de los pacientes con clínica de reservoritis que no alcanzó los criterios del PDAI no respondió al tratamiento con antibióticos. Este grupo de pacientes puede incluirse en el síndrome del reservorio irritable.

Endoscopia

La endoscopia del reservorio constituye el arma fundamental en el diagnóstico de la reservoritis, permitiendo además establecer un diagnóstico diferencial con otras entidades que cursan con sintomatología similar. Los hallazgos endoscópicos incluyen la presencia de edema, eritema, granularidad, pérdida del patrón vascular, hemorragia, friabilidad, erosiones y úlceras (Figura 1). Además, el examen endoscópico permite evaluar el íleon proximal al reservorio y la mucosa del manguito rectal de la zona de transición anal, para descartar la existencia de cuffitis, EC del reservorio, o ileitis por reflujo. Por otra parte, es de utilidad en el diagnóstico y tratamiento mediante dilatación con balón de las estenosis del reservorio (Figuras 3 y 4).

Por último, permite realizar el seguimiento de displasia mediante la toma de biopsias.

Figura 3 *Reservorio ileal en J afectación endoscópica severa (izquierda). Imagen endoscópica tras tatamiento con metronidazol (derecha) (Cortesía Dr. G J Ghanimé)*

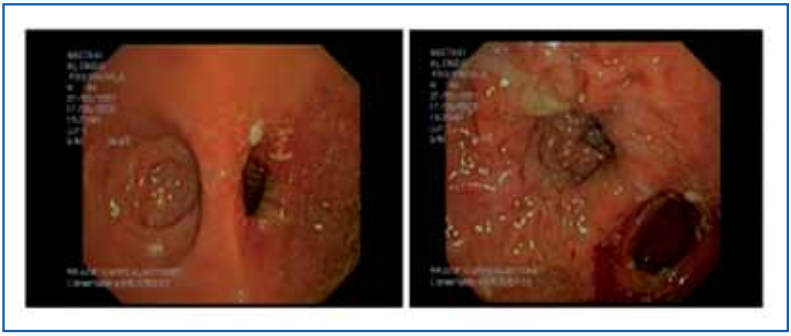

Figura 4 *Reservorio ileal en J con datos endoscópicos de afectación leve en paciente asintomático (Cortesía Dr. G J Ghanimé)*

Hallazgos histológicos

Aunque la histología tiene un papel discreto en la evaluación del grado de inflamación del reservorio, ésta permite también la evaluación de otras causas de reservoritis. Por ejemplo, detección de patógenos específicos, como Cándida o Citomegalovirus (CMV), isquemia, existencia de granulomas, o displasia. El examen histológico típico en la reservoritis muestra cambios inflamatorios agudos con infiltración por polimorfonucleares, ulceración, y abscesos crípticos. Los cambios inflamatorios crónicos como atrofia vellositaria, hiperplasia de las criptas y aumento de células mononucleares en la lámina propia, constituirían parte de los cambios adaptativos de la mucosa ileal a la estasis fecal, y no serían indicativos de reservoritis.

Hallazgos de laboratorio

Los análisis de laboratorio son muchas veces necesarios en la evaluación de los pacientes con reservoritis, especialmente aquellos con formas crónicas.

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es un reactante de fase aguda no específico, que se ha visto elevado en pacientes con reservoritis[23].

Por otra parte, la proteína C reactiva (PCR) también ha sido evaluada como marcador de actividad en las reservoritis. Un estudio demostró la correlación entre los niveles de PCR y la puntación del PDAI[23]. Otros autores señalan la correlación entre los niveles de PCR y la severidad de los hallazgos endoscópicos[24].

El estudio de marcadores fecales de inflamación, como la lactoferrina y la calprotectina también han sido evaluados para el diagnóstico de la reservoritis. Los niveles de calprotectina en heces no sólo están aumentados en aquellos pacientes con reservoritis sino que también se correlacionan con la puntuación del PDAI. Un estudio reciente mostró una sensibilidad del 90% y una especificidad del 76.5% en el diagnóstico de reservoritis[25]. De manera análoga a la calprotectina, recientemente se ha demostrado que la lactoferrina se correlacionaba con la puntuación del PDAI y que tenía una sensibilidad del 100% y una especificidad del 85% en el diagnóstico de reservoritis[26]. Otro estudio realizado en 11 pacientes mostró resultados similares, con una sensibilidad del 100% y especificidad del 86%[27]. La piruvato kinasa fecal también ha sido investigada en pacientes con IPAA, observándose niveles mucho más elevados en pacientes con reservoritis[28]. Estos resultados son prometedores en cuanto a su futuro empleo como pruebas complementarias en el diagnóstico de la reservoritis, pero no pueden ser sustitutivos de la endoscopia, que continúa manteniéndose como pilar central en el diagnóstico de esta entidad.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La reservoritis presenta sintomatología clínica que en ocasiones se solapa con la de otros trastornos inflamatorios y no inflamatorios del reservorio ileoanal. Por este motivo, es necesario realizar un correcto diagnóstico sobre todo en aquellos pacientes refractarios al tratamiento.

A la hora de realizar una IPAA existen dos técnicas: la anastomosis manual, y la anastomosis mecánica. En el primer caso, se realiza una mucosectomía de la zona proximal a la ZTA (o mucosa del manguito rectal), mientras que en la segunda se realiza una sutura mecánica a nivel del anillo anorrectal sin mucosectomía de la ZTA, ya que para realizar la mucosectomia rectal es necesario el empleo de una anastomosis manual. La anastomosis manual tiene el inconveniente de ser más laboriosa y que aumenta el riesgo de escapes e incontinencia debido a la manipulación

del canal anal. Por el contrario, la anastomosis mecánica es técnicamente más sencilla y con menor riesgo de complicaciones funcionales y sépticas, aunque hace necesario la preservación de 1 o 2 cm de mucosa rectal con el consiguiente riesgo de aparición de inflamación clínicamente sintomática (cuffitis), o displasia. La **cuffitis** es una inflamación de la mucosa rectal retenida por encima de la zona transicional anal (ZTA) en aquellos pacientes en los que se ha realizado una anastomosis mecánica. Clínicamente se presenta como molestias anales, irritación perianal, y disfunción del reservorio, generalmente de carácter leve. Para su tratamiento se han empleado corticoides tópicos, supositorios de mesalazina y aplicaciones de lidocaína en gel.

El desarrollo de un **EC "de novo" del reservorio** es otra entidad relativamente frecuente, y puede aparecer de manera precoz o años después de la realización del IPAA por una CU o una colitis indeterminada. Por otra parte, se puede establecer el diagnóstico de EC en la pieza quirúrgica de aquellos pacientes a los que se les realizó una proctocolectomia por un diagnóstico preoperatorio de CU o colitis indeterminada. Los fenotipos de EC del reservorio pueden variar desde una afectación inflamatoria, hasta una fenotipo penetrante con formación de fístulas y abscesos. Para obtener el diagnóstico de EC del reservorio es necesario realizar una evaluación endoscópica con toma de biopsia, y una evaluación radiológica. Los hallazgos endoscópicos que orientan hacia el diagnóstico de esta entidad son, principalmente, la presencia de ulceraciones aisladas en la mucosa proximal al reservorio.

El **síndrome del reservorio irritable** es un trastorno funcional con síntomas similares a los de la reservoritis[29]. Entre los factores fisiopatológicos relacionados con este síndrome se encuentran la existencia de una hipersensibilidad visceral, el sobrecrecimiento bacteriano y la hiperplasia de células enterocromafines[30]. La endoscopia del reservorio es la que establece el diagnóstico diferencial entre la reservoritis y el síndrome del reservorio irritable siendo éste último, por lo tanto, un diagnóstico de exclusión.

Por otra parte, existen complicaciones derivadas de la cirugía, como son la estenosis de la anastomosis y la reservoritis isquémica. La estenosis de la anastomosis tras la realización de un IPAA es una complicación relativamente frecuente. Dicha estenosis provoca una dificultad al paso de las heces y, en consecuencia, estasis fecal, condición que predispone a la aparición de reservoritis.

Reservoritis secundarias

En la mayoría de los pacientes, la etiología y patogénesis de la reservoritis no se conoce con exactitud, diagnosticándose en estos casos de reservoritis idiopática. Como se ha comentado anteriormente, lo más probable es que el mecanismo desencadenante sea la disbiosis, que a su vez produce una respuesta inmune a nivel de la mucosa del reservorio. Sin embargo, en un 20%-30% de los pacientes que

presentan una reservoritis crónica refractaria a antibióticos es posible identificar factores causales específicos[4]. Entre los más habituales se incluyen la infección por CMV, *Candida* o *Clostridium difficile*, la isquemia, la radiación, el empleo de antiinflamatorios no esteroideos, o el depósito de colágeno a nivel de la mucosa del reservorio. En estos supuestos, hablaríamos de reservoritis secundarias. Hay que destacar que en la mayoría de las reservoritis secundarias, los pacientes se benefician de la erradicación de estos factores desencadenantes, con mejoría tanto de los síntomas como de la inflamación del reservorio.

La incidencia y la prevalencia por *Clostridium difficile* ha aumentado en los países desarrollados en los últimos años ligado principalmente a la generalización de tratamientos antibióticos de amplio espectro, siendo actualmente una causa de diarrea asociada a antibióticos en la población general. Del mismo modo, se han descrito casos de infección por *Clostridium difficile* en pacientes con IPAA[31], con un espectro clínico que iría desde la colonización asintomática hasta una forma fulminante con riesgo vital. No obstante, la forma más habitual de presentación es la de reservoritis crónica refractaria a antibióticos. Se desconocen los motivos de esta variabilidad en la presentación clínica aunque se ha postulado que dependería de los niveles de anticuerpos. Se ha visto que los pacientes con niveles elevados de anticuerpos IgG en suero frente a la citotoxina A desarrollaban con mayor frecuencia formas asintomáticas[32]. Además, los niveles de antitoxina A encontrados en las secreciones colónicas podrían ser otro factor protector[33].

El tratamiento de la reservoritis por *C. difficile* es empírico. En principio podría pensarse que el tratamiento estándar con metronidazol y vancomicina es el más adecuado también en las reservoritis. Sin embargo, el hecho de que algunos pacientes desarrollen la infección mientras están recibiendo tratamiento con metronidazol, hace sospechar que quizás en este caso no sea el antibiótico de elección. Se ha visto que además de la vancomicina, la rifaximina y el tinidazol han ofrecido buenos resultados.

En cuanto a las reservoritis infecciosas, además del *C. difficile* existen en ocasiones otros patógenos bacterianos entéricos identificables. Entre los más habituales se incluyen *Campylobacter jejuni, Salmonella typhii, Shigella y Escherichia coli.* Ante todo paciente con reservoritis refractaria a antibióticos, sería necesario realizar coprocultivos, lo que permitiría al mismo tiempo la adecuada selección del tratamiento antibiótico.

Otras causas infecciosas de reservoritis serían la producida por hongos y por CMV. En el caso de las infecciones por hongos, el patógeno más habitual sería la Cándida. Aunque se desconoce el papel de las infecciones micóticas en el desarrollo de reservoritis, se ha visto que el tratamiento con antifúngicos orales produce una buena respuesta. La infección por CMV puede simular clínicamente la de una reservoritis idiopática[34]. Para su diagnóstico, además de la observación de las inclusiones

intranucleares del virus en el tejido obtenido de las biopsias, existen actualmente determinaciones mediante métodos inmunohistoquímicos de PCR, así como de ADN de CMV en sangre periférica.

Otras causas descritas de reservoritis menos frecuentes serían la reservoritis isquémica, la reservoritis asociada a antiinflamatorios no esteroideos, y la reservoritis colágena.
En el caso de la reservoritis isquémica, el proceso isquémico se produce a nivel de la mucosa, debido principalmente a la tensión en la irrigación vascular del íleon distal[35]. Ésta se manifiesta como una reservoritis refractaria a antibióticos con una afectación endoscópica atípica característica, observándose una inflamación asimétrica del reservorio, con afectación del asa eferente manteniéndose el asa aferente indemne.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL
Cuffitis
Enfermedad de Crohn del reservorio
Sindrome reservorio irritable
Complicaciones postquirúrgicas Estenosis
Reservoritis secundarias Infecciosas Bacterianas: *Clostridium difficile, Campylobacter jejuni, salmonella thypii, shigella, Escherichia coli* Víricas: Citomegalovirus Fúngicas: *Candida* Rádica Isquémica Colágena Asociada a AINEs Autoinmune

Tabla II *Diagnóstico diferencial de la reservoritis idiopática*

TRATAMIENTO

Antibióticos

Debido a que la etiología de la reservoritis parece estar ligada a una situación de disbiosis secundaria al sobrecrecimiento bacteriano, los antibióticos de amplio espectro constituyen la base del tratamiento de la reservoritis.

El metronidazol fue el primer antibiótico empleado con eficacia demostrada en ensayos controlados. Madden et al[36] realizaron un ensayo cruzado, controlado frente

a placebo y doble ciego, en el que se evaluaba la respuesta a 400 mg de metronidazol tres veces al día en 13 pacientes con reservoritis crónica. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir metronidazol o placebo durante 2 semanas, cruzándose después al otro tratamiento. La respuesta definida como cambio en la frecuencia de las deposiciones fue del 73% en aquellos tratados con metronidazol frente al 10% de los pacientes que habían recibido placebo.

Actualmente, el ciprofloxacino es el tratamiento antibiótico más empleado en el tratamiento de la reservoritis. En un ensayo controlado en 16 pacientes se comparó la eficacia de metronidazol 20 mg/kg/día frente a ciprofloxacino 1000 mg/día durante 2 semanas[37]. Se observó que, aunque en ambos casos se producía una mejoría clínica, endoscópica e histológica medido en términos de reducción del PDAI, este descenso era significativamente mayor en aquellos pacientes tratados con ciprofloxacino. Además, la tolerancia al ciprofloxacino fue buena, sin describirse ningún efecto secundario, mientras que en el 33% de aquellos tratados con metronidazol presentaron reacciones adversas. Estos hechos sugieren plantear el uso del ciprofloxacino como primera opción. Sin embargo, el tratamiento a largo plazo con ciprofloxacino no está exento de riesgos, entre los que destaca la tendinitis y la rotura del tendón de Aquiles. Por otra parte, el empleo de este antibiótico se ha relacionado con la aparición de la cepa hipervirulenta de *C. difficile* NAP/027, principalmente en Estados Unidos y Canadá[38].

La rifaximina oral es otro antibiótico que se ha empleado recientemente para el tratamiento y como terapia de mantenimiento en la reservoritis dependiente de antibióticos. En un ensayo controlado frente a placebo se evaluó la eficacia de rifaximina 400 mg 3 veces al día durante 4 semanas. Dos pacientes del grupo rifaximina (n=8) obtuvieron la remisión clínica comparado con ninguno (n=10) del grupo placebo[39]. En un estudio realizado para evaluar la eficacia de la rifaximina en el mantenimiento de la remisión, se incluyó a 51 pacientes en los que se había inducido la remisión mediante diferentes antibióticos, y se les administró rifaximina (dosis media 200 mg/día). De ellos 33 (65%) estaban en remisión a los 3 meses, 26 a los 6 meses, 19 al año y 2 a los dos años[40].

Otros tratamientos

Se han empleado, además, múltiples fármacos alternativos en el tratamiento de la reservoritis entre los que se incluyen corticoides orales y tópicos, enemas de mesalazina, enemas de ácidos grasos de cadena corta, enemas de carbomero de citrato de bismuto, enemas de glutamina, alopurinol, 6- mercaptopurina , y los agentes biológicos.

Los pacientes con reservoritis crónica refractaria y fistulizante constituyen un grupo que presenta gran dificultad en su tratamiento. No existe datos actuales

que sugieran cual es el mejor tratamiento en los casos en los que los antibióticos fracasan. Se ha observado un aumento de los niveles de TNF-α en las biopsias de los pacientes con reservoritis[41]. Basándose en este hecho, se han desarrollado estudios para evaluar la eficacia de infliximab en la reservoritis crónica refractaria. Calabrese et al [42] evaluaron la respuesta a infliximab en 10 pacientes con reservoritis crónica refractaria e ileitis. En la semana 10, se alcanzó la remisión clínica en 9 de los 10 pacientes, y la remisión endoscópica en 8. Además, se produjo un descenso medio significativo del PDAI. Recientemente, un estudio retrospectivo multicéntrico evaluó la eficacia de IFX en 31 pacientes con reservoritis crónica refractaria[43]. En la semana 8, 16% se encontraban en remisión clínica y 64% con respuesta clínica parcial. En el 70% se produjo un descenso significativo del PDAI. En la semana 52, el 26% continuaban en remisión y el 29% respuesta clínica.

No existen estudios en el momento actual que hayan evaluado la eficacia de adalimumab en la reservoritis crónica refractaria. El único estudio disponible hasta el momento en el que se ha evaluado su empleo ha sido en pacientes con EC del reservorio, obteniéndose buenos resultados a corto plazo[44].

Probióticos

Los probióticos se definen como aquellos microorganismos vivos que administrados en cantidades adecuadas, aportan un beneficio en la salud del huésped. Estos microorganismos pueden incluirse en gran cantidad de productos incluyendo alimentos, suplementos dietéticos y medicamentos. Debido a la hipótesis, recientemente avalada por diferentes estudios, de la implicación de las bacterias intestinales en el mecanismo etiopatogénico de las reservoritis, distintos ensayos han evaluado el posible efecto terapéutico de los probióticos en la prevención y el mantenimiento de la remisión.

Un estudio comparó el probiótico VSL#3 (preparado que contiene diferentes cepas bacterianas de lactobacilos, bifidobacterias y estreptococos) con placebo en la prevención de la aparición del primer episodio de reservoritis[45]. Se incluyeron 40 pacientes que se aleatorizaron en los 2 grupos. Se realizó un seguimiento clínico y endoscópico hasta completar los 12 meses. En el grupo tratado con VSL#3 la incidencia de reservoritis fue de 10%, frente al 40% del grupo placebo. VSL#3 también se ha comparado frente a placebo en el mantenimiento de la remisión. En otro ensayo se realizó seguimiento a 40 pacientes durante 9 meses, a los que se aleatorizaba para recibir tratamiento con VSL#3 6g/día o placebo[46]. El 100% de los pacientes del grupo placebo recayeron frente al 15% de los tratados con el probiótico. Resultados similares se han obtenido en un estudio en el que se evaluó la eficacia de una dosis diaria de VSL#3 frente a placebo en el mantenimiento de la remisión inducida por antibióticos durante un año[47]. El 85% de los pacientes tratados con el probiótico se mantuvieron en remisión, observándose además mejoría en los índices

de calidad de vida. En el grupo placebo solamente el 6% se mantenían en remisión tras el primer año.

A pesar de los resultados obtenidos en estos estudios, el empleo rutinario de probióticos en la práctica clínica continúa siendo discutido sin que existan hasta el momento recomendaciones al respecto.

Manejo clínico

Una vez realizado el diagnóstico de reservoritis, en el caso de reservoritis aguda el tratamiento de elección inicial sería el metronidazol o el ciprofloxacino durante 2 semanas. En aquellos pacientes en los que las recaídas sean poco frecuentes y el antibiótico empleado previamente haya sido eficaz, se clasificarían como respondedoras a antibióticos, administrándose un nuevo ciclo del mismo fármaco. En aquellos pacientes con recaídas frecuentes en los que se desarrolle una reservoritis dependiente de antibióticos, necesitando múltiples ciclos, estaría recomendado el cambio a otro antibiótico. En estos casos además podría estar recomendado el tratamiento de mantenimiento con probióticos. En aquellos pacientes en los que se desarrollen formas crónicas refractarias se recomendaría el empleo combinado de dos antibióticos. En el caso que no hubiese una respuesta favorable, estaría indicado probar con terapias alternativas como los inmunomoduladores o los agentes biológicos, además de realizar un correcto despistaje de causas secundarias de reservoritis. En aquellos casos en los que fracase todo tipo de tratamiento médico, la única alternativa será derivar al paciente a cirugía para reconstrucción del reservorio o realización de ileostomía definitiva.

¿RESERVORIO ILEOANAL SIEMPRE DURANTE LA COLECTOMIA?

Los datos disponibles son por lo general conflictivos en la literatura.

Las secuelas a largo plazo del reservorio ileoanal son frecuentes tras el procedimiento y se han investigado los diferentes factores de riesgo (polimorfismo genético, ileítis por reflujo, trombocitosis preoperatoria, positividad pANCA, uso de AINEs, y colangitis esclerosante primaria, entre otros) incluyendo con especial énfasis el diagnóstico dudoso o su variabilidad pre y post operatoria.

En este sentido, una reciente evaluación prospectiva en una cohorte de 334 pacientes consecutivos, sobre la conducta a largo plazo de la anastomosis con reservorio ileo anal en pacientes con colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal inclasificable o colitis indeterminada permite recomendar el procedimiento en los pacientes en que se requiere colectomía total independientemente del diagnóstico puesto que la incidencia de reservoritis aguda, reservoritis crónica, o incluso enfermedad de Crohn "de novo" sobre el reservorio, no difieren significativamente[48].

CONCLUSIONES

La reservoritis ("pouchitis") es la complicación más común después de la proctocolectomía con anastomosis ileoanal en pacientes con Colitis Ulcerosa.

Hemos intentado resumir la información más destacada sobre aspectos epidemiológicos, datos clínicos, factores de riesgo, test diagnósticos, diagnóstico diferencial y tratamiento de esta condición inflamatoria idiopática.

La reservoritis ocurre en más del 60% de pacientes sometidos a anastomosis con reservorio ileoanal a causa de una Colitis Ulcerosa, y tiene características clínicas, endoscópicas e histológicas definidas .

Los criterios diagnósticos más importantes se basan en la endoscopia del reservorio. Puesto que existen otras condiciones inflamatorias y no inflamatorias variadas que pueden simular reservoritis, la endoscopia con biopsias es esencial para distinguir estas situaciones.

Hemos definido los diferentes síndromes clínicos asociados, el diagnóstico diferencial de la pouchitis y, el papel de la endoscopia en la identificación y manejo de los trastornos del reservorio ileoanal .

Los antibióticos permanecen como el punto clave del tratamiento, pero se han discutido otras opciones para aquellos pacientes que son refractarios a la terapia convencional.

Es un dato significativo que la incidencia de reservoritis aguda , reservoritis crónica o incluso enfermedad de Crohn " de novo " sobre el reservorio ileoanal, no difieren significativamente en pacientes con colitis ulcerosa, enfermedad inflamatoria intestinal inclasificable o colitis indeterminada de modo que puede esperarse una evolución a largo plazo equivalente cuando se realiza este tipo de cirugía.

BIBLIOGRAFÍA

1. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, et al. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology. 1992; 103:1444–1451.

2. Parks AG, Nicholls RJ, Belliveau P. Proctocolectomy with ileal reservoir and anal anastomosis. Br J Surg 1980; 67: 533–538.

3. Keighley MRM, Yoshioka K, Kmiot WA. Prospective randomised trial to compare the stapled double lumen pouch and the sutured quadrupled pouch for restoractive proctocolectomy. Br J Surg 1988;75: 1008-10.

4. Hueting WE, Buskens E, van der Tweel I, et al. Results and complications after ileal pouch anal anastomosis: a meta-analysis of 43 observational studies com prising 9317 patients. Dig Surg 2005; 22: 69-79.

5. Fazio VW, Ziv Y,Church JM et al. Ileal pouch-anal anastomosis: complications and function in 1005 patients . Ann Surg 1995; 222: 120 – 127 .

6. Hurst RD, Chung TP, Rubin M, et al. Implications of acute pouchitis on the long term functional results after restorative proctocolectomy. Inflamm Bowel Dis 1998; 4: 280-284.

7. Gionchetti P, Rizello F, Helwing U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind placebo controlled trial. Gastroenterology 2003; 124: 1202-1209.

8. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Batts KP, et al. Pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis: a Pouchitis Disease Activity Index. Mayo Clinic Proc 1994; 69: 409–415.

9. Heuschen UA, Autschbach F, Allemeyer EH, et al. Long-term follow-up after ileoanal pouch procedure: algorithm for diagnosis, classification, and management of pouchitis. Dis Colon Rectum 2001; 44:487–499.

10. Shen B, Shermock KM, Fazio VW, et al. A cost-effectiveness analysis of diagnsotic strategies for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2460-2467.

11. Sandborn W. Pouchitis: definition, risk factors, frequency, natural history, clas sification, and public health perspective. Dordrecht, the Netherlands: Kluwer Academic, 1997:51–63.

12. Coffey JC , Rowan F , Burke J, et al. Pathogenesis of and unifying hypothesis for idiopathic pouchitis . Am J Gastroenterol 2009; 104 : 1013 –1023.

13. McLaughlin SD, Walker AW, Churcher C, et al. The bacteriology of pouchitis: a molecular phylogenetic analysis using 16S rRNA gene cloning and sequencing. Ann Surg. 2010; 252: 90-98.

14. Kroesen AJ, Leistenschneider P, Lehmann K, et al. Increased bacterial permeation in long-lasting ileoanal pouches. Inflamm Bowel Dis 2006; 12: 736-744.

15. De Silva HJ, Jones M,Prince C, et al. Lymphocyte and macrophage subpopulations in pelvic ileal reservoirs. Gut 1991; 32:1160-1165.

16. Shepherd NA, Jass JR , Duval I et al. Restorative proctocolectomy with ileal reservoir: pathological and histochemical study of mucosal biopsy specimens. J Clin Pathol 1987 ; 40 : 601 –607 .

17. Tiainen J, Matikainen M. Long-term clinical outcome and anemia after restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 2000;35: 1170–1173.

18. Lohmuller JL, Pemberton JH, Dozois RR, et al. Pouchitis and extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease after ileal pouch-anal anastomosis. Ann Surg 1990;211: 622–627.

19. Merrett MN, Mortensen N, Kettlewell M, et al. Smoking may prevent pouchitis in patients with restorative proctocolectomy for ulcerative colitis. Gut 1996; 38: 362–364.

20. Carter K, Di Giovine FS, Cox A, et al. The interleukin 1 receptor antagonist gene allele 2 as a predictor of pouchitis following colectomy and IPAA in ulcerative colitis. Gastroenterology 2001; 121: 805-811.

21. Meier C, Hegazi RA, Aisenberg J, et al. Innate immune receptor genetic po lymorphisms in pouchitis: is NOD2/CARD15 a susceptibility factor? Inflamm Bowel Dis 2005; 11: 965-971.

22. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. Endoscopic and histologic evaluation together with symptom assessment are required to diagnose pouchitis. Gastroenterology 2001; 121: 261-267.

23. M'koma AE. Serum biochemical evaluation of patients with functional pouches ten to 20 years after restorative proctocolectomy. Int J Colorectal Dis 2006; 21: 711-720.

24. Navaneethan U, Shen B. Diagnosis and management of pouchitis and ileoanal pouch dysfunction. Curr Gastroenterol Rep 2010 ;12: 485-494.

25. Johnson MW, Maestranzi S, Duffy AM, et al. Faecal calprotectin: a noninvasive diagnostic tool and marker of severity in pouchitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008; 20: 174-178.

26. Lim M, Gonsalves S, Thekkinkattil D, et al. The assessment of a rapid noninva sive immunochromatographic assay test for fecal lactoferrin in patients with suspected inflammation of the ileal pouch. Dis Colon Rectum 2008; 51: 96-99.

27. Melmed GY, Fleshner PR, Bardakcioglu O, et al. Family history and serology predict Crohn's disease after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Dis Colon Rectum 2008; 51: 100-108.

28. Johnson MW, Maestranzi S, Duffy AM, et al. Faecal M2-pyruvate kinase: a novel, noninvasive marker of ileal pouch inflammation. Eur J Gastroenterol Hepatol 2008; 21: 544-560.

29. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. Irritable pouch syndrome: a new category of diagnosis for symptomatic patients with ileal pouch-anal anastomosis. Am J Gastroenterol 2002; 97:972– 977.

30. Shen B, Liu W, Remzi FH, et al. Enterochromaffin cell hyperplasia in irritable pouch syndrome. Am J Gastroenterol 2008; 103: 2293- 2300.

31. Shen B, Jiang ZD , Fazio VW et al. Clostridium difficile infection in patients with ileal pouch-anal anastomosis . Clin Gastroenterol Hepatol 2008; 6: 782 –788.

32. Kyne L, Warny M , Qamar A et al. Asymptomatic carriage of Clostridium difficile and serum levels of IgG antibody against toxin A . N Engl J Med 2000; 342: 390 –397.

33. Kelly CP , Pothoulakis C , Orellana J et al. Human colonic aspirates containing immunoglobulin A antibody to Clostridium difficile toxin A inhibit toxin A-receptor binding . Gastroenterology 1992; 102: 35 – 40 .

34. Mooka D , Furth EE , MacDermott RP et al. Pouchitis associated with primary cytomegalovirus infection . Am J Gastroenterol 1998 ; 93 : 264 – 6 .

35. Thirlby RC . Optimizing results and techniques of mesenteric lengthening in ileal pouch-anal anastomosis . Am J Surg 1995; 169 : 499 – 502 .

36. Madden MV, McIntyre AS, Nicholls RJ. Double-blind crossover trial of metronidazole versus placebo in chronic unremitting pouchitis. Dig Dis Sci 1994; 39:1193–1196.

37. Shen B, Achkar JP, Lashner BA, et al. A randomized clinical trial of ciprofloxacin and metronidazole to treat acute pouchitis. Inflamm Bowel Dis 2001; 7: 301–305.

38. Navaneethan U, Shen B: Pros and cons of antibiotic therapy for pouchitis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2009; 3: 347-359.

39. Isaacs KL, Sandler RS, Abreu M, et al. Rifaximin for the treatment of active pouchitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. Inflamm Bowel Dis 2007; 13: 1250-1255.

40. Shen B, Remzi FH, Lopez AR, et al. Rifaximin for the maintenance therapy in antibiotic-dependent pouchitis. BMC Gastroenterol 2008; 8: 26

41. Patel RT, Bain I, Youngs D, et al. Cytokine production in pouchitis is similar to that in ulcerative colitis. Dis Colon Rectum. 1995; 38: 831–837.

42. Calabrese C, Gionchetti P, Rizzello F, et al. Short-term treatment with infliximab in chronic refractory pouchitis and ileitis. Aliment Pharmacol Ther. 2008; 27: 759–764.

43. Barreiro M, Souto R, Garcia O, et al. Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: A multicenter study. J Crohns Colitis 2011; 5: S74.

44. Shen B, Remzi FH, Lavery IC, et al. Administration of adalimumab in the treatment of Crohn's disease of the ileal pouch. Aliment Pharmacol Ther. 2009;29: 519–526.

45. Gionchetti P, Rizello F, Helwing U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-n+blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2003; 124: 1202-1209.

46. Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. Gastroenterology 2000;119: 305–309.

47. 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: 1278-1284.

48. Murrell ZA, Melmed GY , Ipoliti A, et al. Ileal pouch for everyone, even when we are not sure of the diagnosis before or at colectomy?.Dis Colon Rectum 2009; 52: 872-78.

4 - ¿Cuándo debemos emplear los biológicos en las colitis ulcerosa?

Miguel Angel Pato Rodríguez
Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense

Manuel Barreiro de Acosta
Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) pertenece junto a la enfermedad de Crohn (EC) al grupo de las enfermedades inflamatorias intestinales. Sin embargo, a pesar de su aparente similitud, la CU tiene unas características propias que en múltiples ocasiones han favorecido que los avances, tanto en la etiopatogenia como fundamentalmente en el tratamiento, parezcan más lentos y se presenten casi siempre más tarde que en la EC [1].

Probablemente la causa de estos retrasos en la introducción de las nuevas terapias clásicamente haya estado condicionada por el hecho de estar la enfermedad localizada exclusivamente en el colon (con la mayor posibilidad de control evolutivo directo por técnicas como la colonoscopia) y, fundamentalmente, por la posibilidad curativa con la resección colónica, circunstancias ambas inexistentes en la EC.

Las terapias biológicas, concretamente el Infliximab (IFX), anticuerpo monoclonal IgG1 de administración intravenosa compuesto de un 75% de secuencias humanas y un 25% de secuencias murinas con alta especificidad y afinidad por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) que, a día de hoy, es la única terapia biológica con indicación en nuestro país para la CU, no ha sido una excepción con lo anteriormente descrito y sólo ha sido empleado con regularidad y formalmente aprobado para el tratamiento de la CU mucho después (al menos 6 años) que para la EC.

Ante la pregunta ¿Cuándo debemos emplear los biológicos en la colitis ulcerosa?, quizá como buenos gallegos, hemos respondido primero con una nueva pregunta para intentar explicar el por qué de su empleo más tardío en la colitis que en el Crohn.

Posteriormente hemos profundizado en las indicaciones actuales que nos parecen más interesantes como son el brote grave corticorrefractario, el brote moderado no hospitalizado, la enfermedad corticodependiente y finalmente situaciones clínicas especiales. El último apartado del capítulo es sobre la experiencia creciente con otro fármaco biológico, el Adalimumab, en la colitis ulcerosa.

¿POR QUÉ SE HAN EMPLEADO LOS BIOLÓGICOS MÁS TARDE EN LA COLITIS?

Son muchas las razones que han influido en que un fármaco con tan alta eficacia demostrada para la EC, en la inducción[2] y en el mantenimiento[3], tanto en las variantes inflamatorias[2,3] como fistulizantes[4,5], sobre el que autores del mayor prestigio y con una amplísima experiencia en biológicos opinan que ha llegado a cambiar la historia natural de la enfermedad[6], haya tardado tanto en emplearse en la CU.

La primera razón por la que se ha retrasado su introducción es que a pesar de que

en líneas generales en ambas enfermedades se produce un desequilibrio entre las citoquinas proinflamatorias y las anti-inflamatorias[7], clásicamente a la CU se la consideraba desde el punto de vista inmunológico una enfermedad tipo Th2 (mayor rol de IL-10 e IL-5 y menor de TNF-α e IL-12)[8], en contraste con la EC, claramente definida como tipo Th1 donde TNF-α desempeña un papel predominante. Estos datos hicieron replantearse la potencial eficacia de los agentes anti-TNF-α en CU; sin embargo estudios más recientes han demostrado que TNF-α puede tener un papel etiopatogénico en esta patología, justificando así, su empleo en la práctica clínica[9,10].

La segunda razón es que la introducción de las terapias biológicas en la EC supuso una verdadera revolución, pues no existía una alternativa terapéutica, salvo la cirugía, para este tipo de pacientes, mientras que en la CU grave refractaria a corticoesteroides existía un tratamiento, la ciclosporina (CsA), que se utilizaba con cierta regularidad. No obstante, a pesar de que la CsA forma parte del arsenal terapéutico habitual en el manejo de estos pacientes, la evidencia científica que la apoya es escasa. Existe solamente un estudio prospectivo, aleatorio y controlado con placebo en CU grave refractaria a corticoides[11], en el que únicamente se incluyeron 20 pacientes (no se consideró ético seguir tras los resultados preliminares) donde se observó una respuesta inicial (remisión clínica) con CsA del 80% frente al 0% con placebo. Posteriormente se han publicado numerosas series abiertas (la mayoría retrospectivas) que ha confirmado la eficacia del fármaco, todas ellas incluidas en una revisión sistemática realizada por autores españoles[12], estableciendo su eficacia en aproximadamente el 70% de los pacientes. Una revisión de la Librería Cochrane publicada en 2005 (solo con 2 estudios) concluye que la evidencia de CsA en CU es limitada y que se debe valorar e individualizar su empleo debido a los probables efectos adversos, fundamentalmente nefrotóxicos[13].

La tercera razón del retraso fue que, a pesar que en las primeras series abiertas de pacientes con CU corticorresistente tratados con IFX los resultados eran esperanzadores (como las realizadas en el año 2001 sobre 6 pacientes por un grupo austríaco[14] o la de Rochester en 8 pacientes[15]), el primer ensayo clínico multicéntrico doble ciego controlado con placebo efectuado[16], que había planificado la inclusión de 60 pacientes, se cerró prematuramente por el lento reclutamiento (solamente se incluyeron 11) a pesar de la tendencia a mejor respuesta en los tratados con IFX (50% en los pacientes tratados con fármaco y 0% en los tratados con placebo) siendo publicado como un estudio piloto.

En el año siguiente se publicaron otras series abiertas (2 italianas[17,18] y una en EEUU[19]) con resultados en principio esperanzadores en CU refractaria a corticoesteroides, aunque la gran heterogeneidad en cuanto a la selección de pacientes y el número de infusiones empleadas (una en un gran número de pacientes) no permitió extraer grandes conclusiones.
Las dudas sobre la eficacia de IFX en la CU no se disiparon tras la publicación del primer ensayo clínico randomizado que comparaba IFX (5 mg/kg en las semanas 0

y 2) con placebo en pacientes con CU moderada-grave corticoresistente[20]. En este estudio multicéntrico realizado en 43 pacientes en varios centros de Alemania y el Reino Unido no hubo diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes en cuanto a la eficacia clínica y endoscópica en la semana 6 ni en cuanto a la mejoría de la calidad de vida medida a través de dos escalas. Probablemente algunas limitaciones del ensayo como el hecho de usar solamente dos dosis, la evaluación muy temprana de los pacientes, una gran disparidad en la definición de corticorresistencia y la exclusión de los pacientes muy graves, pudo influir en la relativamente alta respuesta a placebo (30% de remisión endoscópica) y ayudar a justificar estos resultados.

EFICACIA DE INFLIXIMAB EN LA COLITIS ULCEROSA GRAVE CORTICORREFRACTARIA

Esta ha sido probablemente la primera indicación en la que se empleó IFX en la CU, aunque, como veremos, los biológicos cada vez se han usado con más frecuencia en situaciones de no tan extrema gravedad. Es necesario, sin embargo, recordar la evidencia científica que apoya el uso de IFX en la CU grave corticorrefractaria.

Estudio escandinavo:

El estudio multicéntrico controlado, randomizado y doble ciego realizado en países escandinavos, comparando IFX con placebo ha sido el que ha aportado una mayor evidencia hacia el empleo de IFX en CU refractaria a esteroides[21]. Se incluyeron 45 pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave (medida según el índice de Seo, con valores superiores a 150 puntos) con fracaso a tratamiento esteroideo. Los pacientes recibieron aleatoriamente una única dosis de IFX (4 ó 5 mg/kg) o placebo y fueron seguidos durante tres meses siendo el objetivo principal del estudio la proporción de pacientes colectomizados o fallecidos en ese período. Un 67% de los pacientes tratados con placebo fueron colectomizados en comparación con el 29% de los tratados con IFX (p=0,017). No se registró ningún fallecido en estos tres meses, siendo la probabilidad de mantenerse libre de colectomía a los tres meses del 78% en los pacientes tratados con IFX y del 33% en el grupo placebo ($p < 0,01$). Con estos resultados, los autores concluyen que IFX es efectivo y bien tolerado en los pacientes con CU grave, aunque sugieren que tiene menor eficacia en las CU más fulminantes. Este estudio, a pesar de los importantes datos que aportó, recibió numerosas críticas, la principal sobre la ética del mismo. En principio el cálculo del tamaño muestral se estableció en 70 pacientes pero finalmente sólo se incluyeron 45. Los autores adujeron motivos éticos y que en el momento del análisis se habían alcanzado los resultados esperados. Por otra parte, la publicación de este estudio abrió la puerta a varias dudas clínicas todavía no totalmente resueltas, como la necesidad de inmunosupresores concomitantes o la extrapolación de los resultados a más largo plazo[22]. En este sentido, recientemente han sido publicado los resultados a 3 años del estudio escandinavo observando que el 50% de los pacientes tratados con IFX y el

76% de los tratados con placebo (p=0,012) habían sido operados[23].

Series abiertas posteriores:

Posteriormente al estudio escandinavo se han publicado algunas series abiertas que han aportado algunos datos de interés y nos pueden acercar algo más a la realidad de la práctica clínica habitual. En un estudio multicéntrico italiano[24] con 83 pacientes el porcentaje de los que evitan la colectomía tanto a corto como a largo plazo supera el 80%; estos datos deben ser interpretados cuidadosamente pues este estudio incluye pacientes prospectivos y retrospectivos mezclados, así como una gran heterogeneidad en el número de dosis de IFX.

En otro retrospectivo realizado en Oxford[25] sobre 30 pacientes corticorrefractarios graves (de hecho 11 ya habían recibido previamente CsA) con una media de seguimiento de 13 meses y un número de infusiones muy variable, concluyen que IFX evita la colectomía en menos del 50% de los pacientes y que el riesgo de colectomía en estos pacientes es mayor cuanto más temprana es la edad de diagnóstico.

En un estudio multicéntrico escocés[26] de 39 pacientes corticorresistentes, también retrospectivo, observaron que con una media de seguimiento de 200 días, evitan la colectomía el 66% de los mismos, siendo factores de mal pronóstico la hipoalbuminemia y una PCR alta.

¿Ciclosporina o infliximab?:

Cómo hemos observado, en un paciente grave corticorrefractario se podrían utilizar ambos fármacos, pero hasta este año no existía ningún estudio comparativo entre ellos.

El estudio CYSIF es un estudio multicéntrico francés, que contó con la participación de algunos centros españoles, comparó CyA e IFX. Es un estudio randomizado, abierto, de 3 meses de duración en pacientes mayores de 18 años corticorrefractarios que no habían recibido azatioprina (AZA) previamente.

Se incluyeron 116 pacientes en 2 regimenes: CyA IV a dosis de 2 mg (niveles 150-250) +CyA oral+AZA y por otra parte IFX a dosis 5 mg kg +AZA [27].

Los resultados recientemente presentados establecieron las tasas de fallo terapéutico de 60% con CyA y de 54% con IFX (p=0.49) (figura 1).

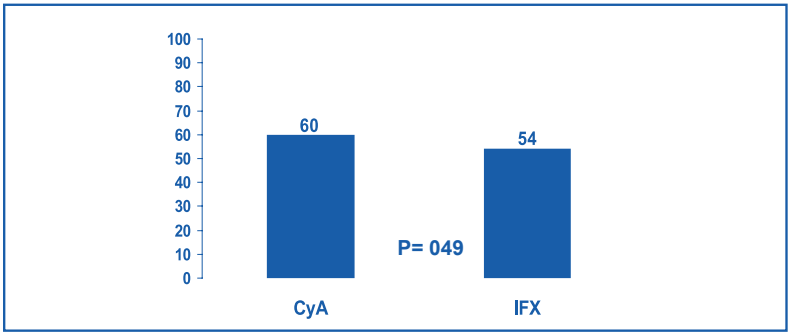

Figura 1 *Resultados del estudo CYSIF. Porcentaje de pacientes con fallo de tratamiento tanto a IFX como a CyA.*

Las tasas de respuesta al día 7 fueron 84% con CyA y 86% con IFX (p=0.76). El día 98, 10 pacientes tratados con CyA y 13 con IFX fueron colectomizados, sin observarse diferencias estadísticamente significativas. Durante el periodo de estudio se registraron 10 efectos adversos con CyA y 16 con IFX pero ningún fallecimiento. Los autores concluyeron que CyA no es más efectivo que IFX en este subgrupo de pacientes. Con todo esto la elección del fármaco debemos individualizarla según las características del paciente y las posibilidades de los distintos hospitales.

EFICACIA DE INFLIXIMAB EN LA COLITIS ULCEROSA MODERADA NO HOSPITALIZADA

Tras varios años ya de utilizar este fármaco en la CU, los clínicos tenemos cada vez más claro que su eficacia es mayor en los pacientes moderados-graves no hospitalizados que en los pacientes graves hospitalizados. Al igual que ocurre en la EC, un tratamiento precoz parece prevenir ingresos, cirugías, etc...

Estudios ACT:

Estos estudios constituyen la mayor serie de pacientes y aportan la mayor cantidad de información sobre el empleo de IFX en CU. Se trata de dos estudios de diseño muy similar (multicéntricos, randomizados, doble ciego, controlado con placebo) que finalmente fueron publicados juntos[28]. Los criterios de inclusión fueron pacientes con CU moderada-grave tanto clínica (I. Mayo entre 6 y 12) como endoscópicamente (subescore endoscópico de Mayo de 2 ó superior) refractarios a corticoesteroides o inmunomoduladores (ACT1), incluyéndose curiosamente en ACT2 también a los pacientes refractarios a aminosalicilatos. La gran mayoría de los pacientes eran ambulatorios y moderados por lo que esta serie constituye la primera, que no única base de apoyo para el empleo de IFX en el brote grave no hospitalizado. Los pacientes

en ambos estudios fueron aleatorizados para recibir 5 mg/kg de IFX, 10 mg/kg de IFX o placebo en inducción (a las 0,2 y 6 semanas) y de mantenimiento cada 8 semanas hasta la semana 54 en el ACT1 y solamente hasta la semana 30 en el ACT2 , siendo el endpoint principal en ambos la respuesta clínica a la semana 8 (definida ésta como un descenso en el índice de Mayo de al menos 3 puntos y el 30% del total) junto con un subescore endoscópico de 0 y 1. Otros objetivos secundarios fueron la respuesta clínica en la semana 30, la remisión clínica (definida como índice de Mayo de 2 ó inferior) en las semanas 8 y 30 y la curación mucosa en esas mismas semanas.

Los resultados de ambos estudios fueron muy similares. En el ACT1 la respuesta clínica en la semana 8 fue del 65% en los pacientes tratados con IFX y del 37% en los tratados con placebo (p<0,01), en la semana 54 la respuesta clínica se mantenía en el 51% de los tratados con IFX y en el 19,8% de los tratados con placebo (p<0,01). En cuanto a la remisión, tanto en la semana 8 como en la 54 se observaron unas tasas muy similares entre los que recibieron fármaco (35%) y los que recibieron placebo (16%) (p<0,01). En el ACT2 las cifras de respuesta clínica para IFX y placebo en las semanas 8 fueron 57% y 30% (p<0,01) respectivamente, en la semana 30 la respuesta fue del 54% y 26% (p<0,01) respectivamente. También se observaron mayores tasas de remisión con IFX tanto en la semana 8 (35% vs 5,7%, p<0,01) como en la semana 30 (35% vs 11%, p<0,01). En ningún caso se observaron diferencias entre los pacientes que recibían 5 ó 10 mg/kg de IFX. Los autores concluyeron que IFX era un fármaco eficaz y seguro en pacientes con CU activa moderada-grave y/o refractaria para inducir y mantener la respuesta clínica y la remisión, así como para minimizar el empleo de corticoesteroides.

A pesar de que el estudio ha aportado importantes datos también ha recibido algunas críticas, al haber generado algunas incógnitas como el hecho de no saber si con esos criterios de inclusión estaban incluyendo pacientes realmente corticorrefractarios, pues además de que la respuesta a placebo parece muy alta, solamente el 60% de los pacientes tenía una proteína C reactiva (PCR) elevada. Tampoco parece muy claro el valor de los inmunomoduladores concomitantes[29]. El estudio a largo plazo de los ACT, con resultados a 3 años, confirmó la eficacia de IFX, con una remisión mantenida superior al 75% [30].

Posteriormente se han publicado algunos estudios derivados de los ACT siendo los datos más relevantes obtenidos las bajas tasas de colectomía a largo plazo en los pacientes tratados con IFX[31], además de la mejora en la calidad de vida de los pacientes con CU[32] y su mayor productividad laboral[33].

Otros estudios:

Al igual que en EC, el grupo de *Leuven*[34] nos aporta interesantes datos en la publicación de los 100 primeros pacientes con CU tratados con IFX.

Se trata de un grupo de pacientes en su gran mayoría no corticorrefractarios, por lo que podemos interpretar que son de tratamiento más precoz; además más del 60% estaban con tratamiento inmunosupresor concomitante y la gran mayoría continuaron con IFX de mantenimiento cada 8 semanas. Con una media de seguimiento de 2 años y medio el 65% de los pacientes presentaron respuesta clínica favorable y solamente el 11% fueron colectomizados. Concluyeron que el empleo de inmunomoduladores concomitantes parece no influir en la respuesta clínica y que los pacientes con presencia de pANCA+ y ASCA- presentan peor respuesta.

Este mismo grupo publicó los resultados de su serie a casi 3 años y observó que ente los 81 respondedores de los 121 pacientes iniciales (casi todos ambulatorios), el 68% presentaba una respuesta clínica mantenida y solamente el 11% fueron colectomizados[35].

Estudios más recientes han confirmado la mayor eficacia de IFX en los pacientes no hospitalizados; así en una serie prospectiva canadiense de pacientes con CU no hospitalizados las tasas de respuesta a la inducción con IFX fueron superiores al 95% y las tasas de respuesta en el mantenimiento alrededor del 75% [36]. Estas cifras son muy superiores a las previamente descritas. En la revisión sistemática de Gisbert y col.[37] que incluyó 34 estudios refieren que a corto plazo la media de respuesta a IFX fue de 68% (95% IC 65-71%) y la remisión del 40% (95% IC 36-44%), mientras que a largo plazo describen una respuesta al fármaco en el 53% de los pacientes (95% IC 49-56%) y una remisión en el 39% (95% IC 35-42%). El único estudio que dentro de un mismo centro ha comparado la eficacia de IFX entre el paciente moderado y el paciente grave es un estudio canadiense que incluyó 115 pacientes, de los cuales 73 pertenecían al grupo de pacientes con enfermedad moderada no hospitalizados (con una media de score de Mayo de 8 puntos), mientras que los otros 42 eran pacientes con CU grave y hospitalizados (media de Mayo de 11 puntos)[38]. En la semana 54 las tasas de respuesta fueron del 60% en los no hospitalizados y del 29% en los hospitalizados (p=0,003), mientras que las tasas de remisión fueron del 45% en los no hospitalizados comparado con el 19% de los hospitalizados (p=0,009).

EFICACIA DE INFLIXIMAB EN LA COLITIS ULCEROSA CORTICODEPENDIENTE

La corticodependencia no es una situación extraña en la colitis ulcerosa. Esta situación puede afectar a casi el 30% de los pacientes que inician tratamiento con esteroides. Según las guías clínicas los fármacos de elección en estas situaciones son los inmunosupresores tiopurínicos [39], sin embargo la evidencia científica con los mismos no es muy alta y muchos de los datos han sido extrapolados de la EC[40].

Por otra parte, más del 40% de los pacientes no son capaces de retirar los corticoides tras la introducción de estos fármacos, y hasta otro 15% tienen que abandonar el tratamiento como consecuencia de los efectos adversos. Por todo ello, las terapias

biológicas parecen ser una alternativa razonable en este tipo de pacientes.

A pesar de que su uso en la práctica clinica no es infrecuente, existen muy pocos estudios que evaluen la eficacia de IFX en la CU corticodependiente. En el año 2004, un grupo alemán realizó un ensayo clínico con 13 pacientes en el que comparaba IFX con corticoides en pacientes con CU no corticorresistentes, observándose una buena respuesta al IFX; si bien no se cumplen los criterios estrictos de corticodependencia, ese ha sido el primer ensayo realizado en pacientes no refractarios a corticoides[41].

En realidad el primer estudio que evaluó la eficacia del fármaco en corticodependencia ha sido un estudio italiano[42] que incluyó 20 pacientes divididos en dos grupos; los que llamaron grupo A recibieron tres infusiones de IFX (5 mg/kg) a las 0,2 y 6 semanas y después infusiones cada 8 semanas, mientras que los del grupo B recibieron metilprednisolona (0,7-1 mg/kg/día) durante una semana, realizando posteriormente un descenso gradual de los esteroides hasta la dosis mínima necesaria para estar libres de síntomas. Con una media de seguimiento de casi 10 meses se alcanzó la remisión en el 90% de los pacientes del grupo A y en el 80% del grupo B, concluyendo los autores que IFX es eficaz en el tratamiento de la CU corticodependiente. En otro estudio, realizado por un grupo griego[43], incluían 16 pacientes con CU y comparaban IFX de inducción y mantenimiento en las dosis habituales con metilprednisolona (inicialmente 0,8-1 mg/kg/día y descenso gradual) y observaron una muy buena respuesta en los dos grupos, pero en los de tratamiento esteroideo casi todos los pacientes presentaron reacción cushingoide.

Estos dos estudios tienen varias limitaciones, como la falta de evaluación endoscópica para saber si los pacientes conseguían curación mucosa o la ausencia de información sobre si en estos pacientes corticodependientes se había intentado tratamiento con inmunosupresores tiopurínicos. Finalmente, es muy cuestionable que se intente tratar a pacientes corticodependientes con altas dosis de corticoides.

Posteriormente se ha publicado un estudio abierto prospectivo en el que se evaluó la eficacia clínica y endoscópica de IFX en 17 pacientes con CU corticodependientes, todos ellos refractarios o intolerantes a azatioprina[44]. Los resultados a dos años mostraron una remisión clínica y endoscópica superior al 50%, con una alta concordancia entre ambos hallazgos. Por otra parte también se observó que casi el 20% de los pacientes que habían perdido respuesta volvían a alcanzar la remisión tras intensificar el tratamiento (figura 2).

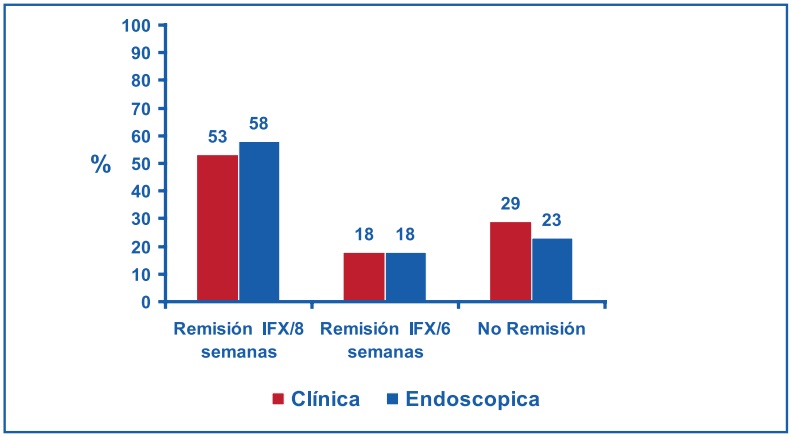

Figura 2 *Porcentaje de pacientes corticodependientes con remisión clínica y endoscópica en la semana 104.*

EFICACIA DE INFLIXIMAB EN SITUACIONES ESPECIALES DENTRO DE LA COLITIS ULCEROSA

Existen una serie de situaciones especiales dentro de la CU que pueden ser una indicación para el empleo de las terapias biológicas.

Pediatría:

Cada vez se diagnostican más pacientes con CU con edad pediátrica y muchos de ellos precisarán terapias agresivas. Solamente existen estudios de cohortes retrospectivos con un número de pacientes muy limitado que evalúan la eficacia de IFX en pacientes pediátricos con CU moderada grave.

Mamula y col.[45] revisaron 17 pacientes pediátricos con CU que habían recibido IFX, aunque la actividad de la enfermedad era muy variable, desde leve hasta fulminante. En estos estudios se observó mejoría clínica (definida ésta como la ausencia de colectomía o no necesitar medicación de rescate) en aproximadamente el 75% de los pacientes. El 82% de los pacientes respondieron a las dosis de inducción de IFX y en el 63% se mantuvo la respuesta a medio-largo plazo. Dos pacientes necesitaron colectomía.

En otro estudio posterior en el que se analizaba retrospectivamente la eficacia de IFX en 14 pacientes[46], se observó mejoría (definida como un descenso de 2 puntos en el índice de Lichtiger) en 9; en un subanálisis del estudio se observó mejor respuesta

en los niños con CU fulminante y peor en los que presentaban CU corticodependiente. En un estudio de 12 pacientes realizado por Eidelwein y cols.[47] también observaron una muy buena respuesta al fármaco, confirmando que los pacientes que recibían IFX necesitaban menos corticoides; probablemente el dato más interesante de este estudio es que los pacientes con 6-mercaptopurina concomitante tenían mejor respuesta. En la revisión sistemática[37] al analizar la eficacia de IFX en población pediátrica observaron una media de respuesta a corto plazo (2,2 meses) en el 75% (95% IC 64-83%) y a largo plazo (media 7,9 meses) en el 43% (95% IC 33-55%). A pesar de que recientemente se ha publicado un estudio prospectivo, multicéntrico con 52 pacientes, en los que se observó al año una tasa de remisión sin corticoides del 38% y más de un 70% de pacientes libres de colectomía[48], la gran heterogeneidad en cuanto a la gravedad de los pacientes hace que los resultados deban ser analizados con cautela. Serán necesarios ensayos clínicos con un mayor número de pacientes para clarificar las indicaciones y conocer la verdadera eficacia del fármaco a largo plazo; asimismo también será fundamental determinar el uso o no de terapia combinada debido a la aparición de casos de linfoma hepatoesplénico de linfocitos T en adolescentes con EC tratados con IFX y fármacos inmunosupresores[49].

Proctitis refractaria:

Aunque las proctitis ulcerosas suelen ser formas leves de colitis que raramente precisan tratamiento sistémico, en una serie francesa de 400, 13 proctitis refractarias necesitaron tratamiento con IFX[50]. Los resultados en este subgrupo de pacientes fueron muy buenos, alcanzándose la remisión tras la inducción en el 69% de los mismos, y al año en más del 80%. Asimismo también se objetivó un descenso en la PCR y cicatrización mucosa. A pesar de estos resultados se necesitan más estudios para evaluar la eficacia de IFX en estos pacientes.

Reservoritis crónica refractaria:

La reservoritis es una inflamación del reservorio ileal y es una complicación no muy infrecuente (entre 30-50%) que suele aparecer en los pacientes con CU en los que se les ha realizado una proctocolectomía total con ileoanastomosis ileoanal con reservorio. A pesar de que IFX se utiliza cada vez más en la práctica clínica en los casos refractarios a la terapia convencional, apenas existen estudios publicados.

La primera serie publicada era de 7 pacientes que presentaban una reservoritis complicada con fístula [51], tras descartarse que se tratase de EC recibieron inducción con 3 dosis de IFX (a las 0,2 y 6 semanas) y posteriormente azatioprina a las dosis habituales. En la semana 10, todos los pacientes excepto uno presentaron respuesta clínica completa, 5 cierre completo de las fístulas y todos ellos un descenso en el índice de actividad específico de la reservoritis (PDAI).

Un estudio multicéntrico belga [52] que incluyó 28 pacientes mostró una tasa de respuesta a la inducción (tanto parcial como completa) superior al 85%, mientras que las tasas de respuesta a largo plazo fueron del 56%. Recientemente ha sido publicado un estudio multicéntrico español (GETECCU) que incluyó 33 pacientes [53] con reservoritis crónica en el que se observaron tasas de respuesta a corto plazo similares a las del estudio belga, mientras que las tasas de respuesta al año fueron menores (figura 3). A pesar del importante numero de pacientes, ambos estudios son retrospectivos y serán necesarios datos de estudios controlados para establecer más claramente la indicación del IFX en la reservoritis crónica refractaria.

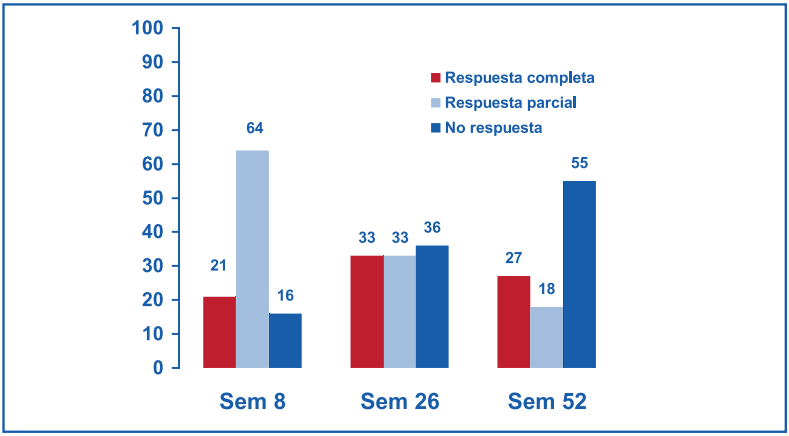

Figura 3 *Porcentaje de pacientes con respuesta parcial y completa (análisis por intención de tratar) de la serie española de IFX en la reservoritis crónica refractaria.*

EFICACIA DE ADALIMUMAB EN LA COLITIS ULCEROSA

En un futuro no muy lejano, probablemente otros biológicos puedan formar parte del arsenal terapéutico para esta enfermedad. Al igual que ocurrió en la EC, Adalimumab (ADA), anticuerpo monoclonal totalmente humanizado, se postula como el próximo biológico a emplear en la CU. Los primeros datos de ADA en CU provenían de casos clínicos[54,55] o estudios muy limitados, como los de un grupo francés que, en un primer estudio refirió la experiencia a corto plazo en 10 pacientes con CU con pérdida de respuesta o intolerancia a IFX [56]. Evaluaron a las 4 semanas la eficacia de ADA tras dos dosis (una a la semana 0 de 160 mg y otra de 80 mg en la semana 2) y observaron que el 40% de los pacientes presentaron mejoría; entre los pacientes que no presentaron respuesta dos fueron colectomizados. Este mismo grupo posteriormente ha publicado los datos a largo plazo (media 42 semanas) de 13 pacientes con pérdida de respuesta

o intolerancia a IFX[57].

Durante ese periodo de tiempo el 46% de los pacientes fueron colectomizados, sin observarse diferencias entre el grupo con pérdida de respuesta y los intolerantes.

En un estudio multicéntrico español en el que se evaluaron pacientes no respondedores a IFX, con los resultados a las 48 semanas, más del 75% de los pacientes evitaron la colectomía[58].

También se han publicado incidentalmente series abiertas que evalúan la eficacia de ADA en CU en pacientes no tratados previamente con IFX, como una serie canadiense donde las tasas de respuesta inicial fue del 76% y en el mantenimiento del 70%, cifras muy similares a las obtenidas en ese mismo estudio con IFX [36]. Es importante recalcar que se trataban de pacientes con brote moderado no hospitalizados que, como se comentó con IFX, son los pacientes donde parecen presentar más eficacia las terapias biológicas.

Recientemente han aparecido los resultados del estudio de inducción que comparaba la eficacia en CU moderada-grave (Mayo<6) de ADA con placebo. Incluyó 390 pacientes randomizados a dos dosis de ADA (160/80 mg. 80/40 mg ó placebo). Los resultados en la semana 8 fueron que el 18.5% de los pacientes en el grupo ADA160/80 (p=0.031 vs placebo) y el 10.0% en el grupo ADA80/40 (p=0.833 vs placebo) estaban en remisión, comparado con el 9.2% en el grupo placebo. Se registraron acontecimientos adversos en el 7.6%, 3.8% y 4.0% de los pacientes en los grupos de placebo, ADA80/40, y ADA160/80, respectivamente. Los autores concluyen que el tratamiento con ADA160/80 es seguro y efectivo para inducir la remisión clínica en los pacientes con CU moderada-grave[59].

A pesar de los resultados con diferencias significativas, este estudio ha sido muy criticado por las bajas tasas de respuesta obtenidas por los brazos de tratamiento[60] y se emplazó un análisis de los resultados a más largo plazo que ya han sido presentados en forma de abstract [61]. En la semana 52 se mantuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con ADA y placebo tanto en la remisión clínica (17.3 vs 8.5, p<0.01), en la respuesta clínica (30.2 vs 18.3, p<0.01) y en la curación mucosa (25.0 vs 15.4, p<0.01). A buen seguro con estos resultados ADA se podrá emplear en breve en la CU, pero serán necesarios más estudios tanto en vida real como ensayos controlados con placebo para reforzar la evidencia científica.

CONCLUSIONES

Las terapias biológicas, en concreto IFX, son unos fármacos eficaces en el

tratamiento de la CU. La principal incógnita es evaluar qué lugar ocupan actualmente en la terapéutica de esta enfermedad. Además de su uso en el brote grave corticorrefractario, no debe descartarse la posibilidad de emplear IFX en brotes moderados no hospitalizados y en la CU corticodependiente, pues los datos de los estudios no sólo avalan dicha posibilidad, sino que muestran las mejores tasas de respuesta y remisión en estos dos subgrupos de pacientes.

Por último, al igual que ha ocurrido con la EC, probablemente en el futuro próximo deba valorarse el empleo precoz de las terapias biológicas en determinados casos de CU para intentar prevenir complicaciones posteriores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. N Engl J Med. 2002;347:417-29.

2. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med 1997; 337: 1029-35.

3. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn´s disease: the ACCENT I randomized trial. Lancet 2002; 359: 1541-1549.

4. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med. 1999; 340:1398-1405.

5. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med. 2004; 350:876-885.

6. 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.

7. Sánchez-Munoz F, Dominguez-Lopez A, Yamamoto-Furusho JK. Role of cytokines in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2008;14:4280-8

8. Monteleone G, Fina D, Caruso R, et al. New mediators of immunity and inflammation in inflammatory bowel disease. Curr Opin Gastroenterol. 2006;22:361-4.

9. Danese S. Mechanisms of action of infliximab in inflammatory bowel disease: an anti-inflammatory multitasker. Dig Liver Dis. 2008;40 Suppl 2:S225-8.

10. Blam ME, Stein RB, Lichtenstein GR. Integrating anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: current and future perspectives. Am J Gastroenterol. 2001;96:1977-97.

11. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. N Engl J Med. 1994;330:1841-5.

12. García-López S, Gomollón-García F, Pérez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. Gastroenterol Hepatol. 2005;28:607-14.

13. Shibolet O, Regushevskaya E, Brezis M, et al. Cyclosporine A for induction of remission in severe ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2005;1:CD004277.

14. Kaser A, Mairinger T, Vogel W, et al. Infliximab in severe steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. Wien Klin Wochenschr. 2001;113:930-3.

15. Chey WY, Hussain A, Ryan C, et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 2001;96:2373-81.

16. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. Inflamm Bowel Dis. 2001;7:83-8.

17. Kohn A, Prantera C, Pera A, et al. Anti-tumour necrosis factor alpha (infliximab) in the treatment of severe ulcerative colitis: result of an open study on 13 patients. Dig Liver Dis. 2002;34(9):626-30.

18. Actis GC, Bruno M, Pinna-Pintor M, et al. Infliximab for treatment of steroid-refractory ulcerative colitis. Dig Liver Dis. 2002;34:631-4.

19. Su C, Salzberg BA, Lewis JD, et al. Efficacy of anti-tumor necrosis factor therapy in patients with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 2002;97:2577-84.

20. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, et al. Infliximab in moderately severe gluco corticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. Gut. 2003;52:998-1002.

21. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. Gastroenterology. 2005;128:1805-11.

22. D'Haens G. Infliximab for ulcerative colitis: finally some answers. Gastroenterology. 2005;128:2161-4.

23. Gustavsson A, Jarnerot G, Hertervig E, et al. Clinical trial: colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis - 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. Aliment Pharmacol Ther. 2010;32:984-9.

24. Kohn A, Daperno M, Armuzzi A, et al. Infliximab in severe ulcerative colitis: short-term results of different infusion regimens and long-term follow-up. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26:747-56.

25. Jakobovits SL, Jewell DP, Travis SP. Infliximab for the treatment of ulcerative colitis: outcomes in Oxford from 2000 to 2006. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25:1055-60.

26. Lees CW, Heys D, Ho GT et al. A retrospective analysis of the efficacy and safety of infliximab as rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2007;26:411-9.

27. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Cyclosporin Versus Infliximab in Severe Acute Ulcerative Colitis Refractory to Intravenous Steroids: A Randomized Trial. Gastroenterology 2011:140:S-112.

28. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med. 2005;353:2462-76.

29. Moss AC, Farrell RJ. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. Gastroenterology. 2006;131:1649-51.

30. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: The ACT-1 and -2 extension studies. Inflamm Bowel Dis. 2011 Apr 11 (in press).

31. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. Gastroenterology. 2009;137:1250-60.

32. Feagan BG, Reinisch W, Rutgeerts P, et al. The effects of infliximab therapy on health-related quality of life in ulcerative colitis patients. Am J Gastroenterol. 2007;102:794-802.

33. Reinisch W, Sandborn WJ, Bala M, et al. Response and remission are associated with improved quality of life, employment and disability status, hours worked, and productivity of patients with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2007;13:1135-40.

34. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2007;13:123-8.

35. Ferrante M, Vermeire S, Fidder H, et al. Long-term outcome after infliximab for refractory ulcerative colitis. J Crohns Colitis. 2008;2:219-25.

36. Gies N, Kroeker KI, Wong K, et al. Treatment of ulcerative colitis with adalimumab or infliximab: long-term follow-up of a single-centre cohort. Aliment

Pharmacol Ther. 2010;32:522-8.

37. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J. Systematic review: Infliximab therapy in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2007;25:19-37.

38. Seow CH, Newman A, Irwin SP, et al. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. Gut. 2010;59:49-54.

39. Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. J Crohns Colitis. 2008;2:24-62.

40. Leung Y, Panaccione R, Hemmelgarn B, et al. Exposing the weaknesses: a systematic review of azathioprine efficacy in ulcerative colitis. Dig Dis Sci. 2008;53:1455-61.

41. Ochsenkühn T, Sackmann M, Göke B. Infliximab for acute, not steroid-refractory ulcerative colitis: a randomized pilot study. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004;16:1167-71.

42. Armuzzi A, De Pascalis B, Lupascu A, et al. Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2004;8:231-3.

43. Gavalas E, Kountouras J, Stergiopoulos C, et al. Efficacy and safety of infliximab in steroid-dependent ulcerative colitis patients. Hepatogastroenterology. 2007;54:1074-9.

44. Barreiro-de Acosta M, Lorenzo A, Mera J, et al. Mucosal Healing and Steroid-Sparing Associated with Infliximab for Steroid-Dependent Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis. 2009;3:271-6.

45. Mamula P, Markowitz JE, Cohen LJ, et al. Infliximab in pediatric ulcerative colitis: two-year follow-up. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;38:298-301.

46. Russell GH, Katz AJ. Infliximab is effective in acute but not chronic childhood ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2004;39:166-70.

47. Eidelwein AP, Cuffari C, Abadom V, et al. Infliximab efficacy in pediatric ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis. 2005;11:213-8.

48. Hyams JS, Lerer T, Griffiths A, et al. Outcome following infliximab therapy in children with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 2010;105:1430-6.

49. Mackey AC, Green L, Liang LC, et al. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2007;44:265-7.

50. Bouguen G, Roblin X, Bourreille A, et al. Infliximab for refractory ulcerative proctitis. Aliment Pharmacol Ther. 2010;31:1178-85.

51. Viscido A, Habib FI, Kohn A, et al. Infliximab in refractory pouchitis complicated by fistulae following ileo-anal pouch for ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2003;17:1263-71.

52. 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.

53. Barreiro-de Acosta M, García-Bosch O. Souto R, et al. Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: A multicenter study. Inflamm Bowel Dis. 2011 (in press).

54. Tursi A, Penna A. Onset of ulcerative colitis under treatment with adalimumab. Am J Gastroenterol. 2008;103:2410-2.

55. Barreiro-de Acosta M, Lorenzo A, Dominguez-Muñoz JE. Adalimumab in ulcerative colitis: two cases of mucosal healing and clinical response at two years. World J Gastroenterol. 2009;15:3814-6.

56. Peyrin-Biroulet L, Laclotte C, Roblin X, et al. Adalimumab induction therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: an open-label study. World J Gastroenterol. 2007;13:2328-32.

57. Oussalah A, Laclotte C, Chevaux JB, et al. Long-term outcome of adalimumab therapy for ulcerative colitis with intolerance or lost response to infliximab: a single-centre experience. Aliment Pharmacol Ther. 2008;28:966-72.

58. Taxonera C, Estellés J, Fernández-Blanco I, et al. Adalimumab induction and maintenance therapy for patients with ulcerative colitis previously treated with infliximab. Aliment Pharmacol Ther. 2011;33:340-8.

59. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. Gut 2011;60:780-7.

60. Travis S. Does it all ADA up? Adalimumab for ulcerative colitis. Gut. 2011;60:741-2.

61. Sandborn W, Van Assche G, Reinisch W, et al. Induction and Maintenance of Clinical Remission by Adalimumab in Patients With Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2011:140:S-123-4.

5 - DISPLASIA Y COLITIS ULCEROSA: CÓMO ACTUAR

Eva Santos Blanco
Servicio de Digestivo. Hospital Lucus Augusti. Lugo

Ana Echarri Piudo
Unidad EII-Digestivo. Hospital Arquitecto Marcide. Área Sanitaria Ferrol

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), tanto colitis ulcerosa (CU) como Enfermedad de Crohn (EC), tienen un riesgo más elevado de padecer cáncer colorrectal (CCR) que la población general. Aunque sólo un 1% de los casos de CCR se asocia a EII, esta entidad, junto con la Poliposis Adenomatosa Familiar y el Síndrome de Lynch, representa uno de los grupos de mayor riesgo para desarrollar esta complicación. Aunque las estimaciones de riesgo de CCR en estudios poblacionales actuales no son tan altas como las que figuraban en los estudios iniciales, probablemente asociado a sesgos de selección, diferentes sociedades científicas han propuesto programas de vigilancia para realizar el diagnóstico precoz de CCR o de su lesión precursora, la displasia. En este capítulo revisaremos las recomendaciones actuales de seguimiento y de manejo de la displasia, valoraremos el impacto de las nuevas tecnologías endoscópicas y las recomendaciones de quimioprofilaxis.

EPIDEMIOLOGÍA Y GRUPOS DE ALTO RIESGO DE DISPLASIA Y CÁNCER.

Las estimaciones del riesgo de CCR en los pacientes con EII indican en general, un riesgo elevado aunque la magnitud de este aumento es aún objeto de debate y varían considerablemente en la literatura, desde el estudio de Eaden[1] con un cálculo de riesgo acumulado del 18% a los 30 años, a los más actuales como el de Rutter[2] con una incidencia del 7.6 % a los 30 años. La introducción de programas de cribado, el uso generalizado de aminosalicilatos o la realización de colectomías "profilácticas" se han barajado como factores que explicarían estas variaciones de incidencia.

El metaanálisis de Eaden publicado en el año 2001, señala un riesgo global de desarrollo de CCR en la CU del 3.7%, incrementándose a un 5.1% para los pacientes con pancolitis[1]. Incluye 116 estudios, con un total de 54.478 pacientes evaluados y 1.698 cánceres detectados. El riesgo acumulado de CCR fue del 1.6% a los 10 años del diagnóstico, del 8.3% a los 20 años y del 18.4% a los 30 años. La estimación de la incidencia de CCR a los 30 años del diagnóstico es de 1 caso por cada 5 pacientes con CU. Sin embargo, estudios más recientes de base poblacional describen unas menores tasas de incidencia de CCR en pacientes con CU[2-6] (Tabla 1). Las cifras de incidencia acumulada de CCR a los 30 años, oscilan entre el 2.1% descrito en los estudios realizados en Dinamarca y Minnesota en 2004 y 2006 respectivamente, que no presentaban diferencias significativas frente a la población general y el 7.5% en los estudios realizados en Hungría (2006) y en el Hospital St Mark´s (Londres), analizando los datos de su programa de 30 años de seguimiento endoscópico[2]. Es probable que esta disminución del riesgo observado en los estudios más recientes, esté directamente relacionada con la generalización de los programas de vigilancia

endoscópica, el efecto quimioprotector atribuible al tratamiento de mantenimiento con salicilatos, al mejor control de la actividad inflamatoria o la actitud más agresiva al manejo de la displasia con la realización precoz de colectomías[4-5].

Igualmente la observación de que la incidencia del riesgo de CCR se mantiene constante en el tiempo de duración de la enfermedad, no apoya la política de incremento de la vigilancia a lo largo de la duración de la enfermedad como se ha aplicado hasta la actualidad.

El riesgo de desarrollo de CCR en la enfermedad de Crohn (EC) es similar al descrito para la CU a igualdad de duración de la enfermedad y extensión en el colon[7].

			Cumulative cancer risk		
Study	Year	Country	10 years	20 years	30 years
Eaden '01	2001	Meta-Analyse	1.6%	8.3%	18.4%
Winther '04	2004	Denmark	0.4%	1.1%	2.1%
Rutter '06	2006	UK	0%	2.5%	7.6%
Lakatos '06	2006	Hungary	0.6%	5.4%	7.5%

Tabla 1 *Incidencia estimada del riesgo acumulado de CCR según diferentes estudios.*

FACTORES DE RIESGO DE DESARROLLO DE CCR EN LA EII

1. Duración de la enfermedad

El riesgo acumulado de CCR aumenta con el tiempo de duración de la enfermedad[1-6]. Fig 1. El riesgo es significativo después de 8 años de enfermedad y aumenta en años posteriores, no estando justificada la vigilancia endoscópica antes de los 8 años, dada la baja incidencia de CCR asociada.

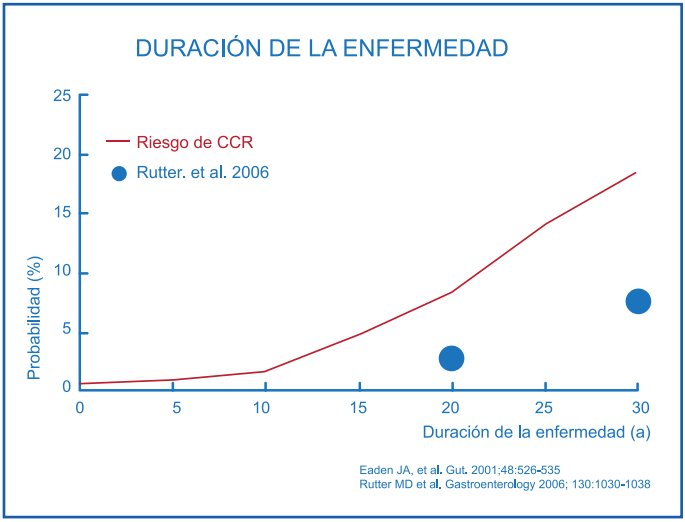

Figura 1 *Riesgo de desarrollo de CCR según la duración de la enfermedad.*

2. Extensión de la enfermedad

La extensión como criterio de riesgo, viene definida por la máxima extensión microscópica en cualquier momento de la evolución. La mayoría de los cánceres que complican los pacientes con CU aparecen en colitis extensa o pancolitis. Hay un riesgo intermedio para colitis izquierda y los pacientes con proctitis o proctosigmoiditis no tienen mayor riesgo que la población general. Uno de los estudios publicados con mayor número de pacientes es el estudio poblacional sueco de Ekbom y cols.[8] que refiere unas tasas estandarizadas del riesgo de CCR del 1.7 para pacientes con proctitis, del 2.8 para pacientes con colitis izquierda y de 14.8 para los pacientes con colitis extensa. Fig 2.

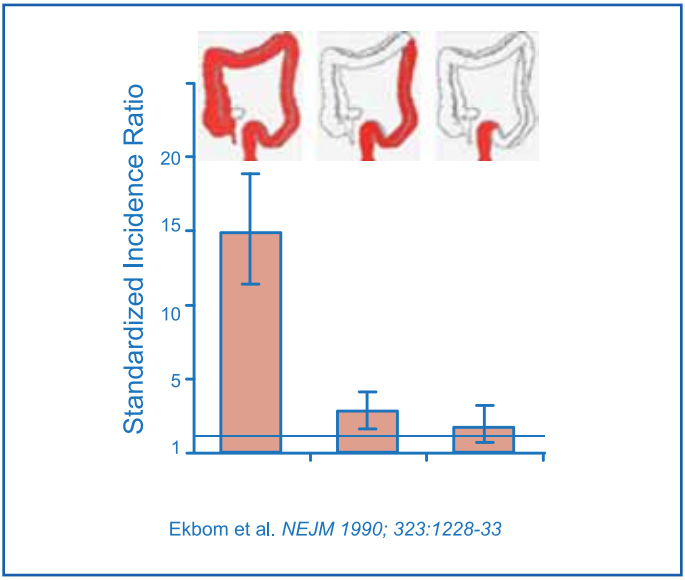

Figura 2 *Riesgo de desarrollo de CCR según la extensión de la enfermedad. El riesgo más alto se relaciona con la pancolitis ulcerosa y la colitis extensa.*

3. Grado de inflamación histológica. Lesiones endoscópicas asociadas como marcadores de riesgo

La severidad o el grado de inflamación histológica se asocian directamente a un mayor riesgo de desarrollo de displasia o CCR. En el estudio retrospectivo de Rutter y cols.,[9] realizado en el Hospital Saint Mark (Reino Unido) basado en análisis multivariante de 136 controles y 68 pacientes con CCR asociado a CU, la severidad histológica de la lesión constituyó un factor predictivo independiente de desarrollo de cáncer. Determinadas alteraciones endoscópicas (pseudopólipos, estenosis, acortamiento cólico o colon en tubería) probablemente asociadas a un mayor grado de inflamación, se relacionan con un mayor riesgo de desarrollo de neoplasia[10]. El hallazgo de pseudopolipos inflamatorios dobla la posibilidad (O.R 2.69) de desarrollo de CCR. Además las áreas extensas de pseudopolipos dificultan la detección de displasia constituyendo un factor de consideración para colectomía. Igualmente, la presencia de estenosis cólicas incrementa en 4 veces el riesgo asociado de CCR (O.R 4.62).

Aunque la presencia de ciertas lesiones endoscópicas se asocia a un riesgo mayor de desarrollo de CCR, se objetivan igualmente lesiones de displasia o cáncer en áreas de colon sin lesiones macroscópicas aunque sí relacionadas con cambios histológicos[11,12]. Los pacientes con EII quiescente (ausencia de actividad endoscópica e histológica) de larga evolución mantienen un riesgo bajo pero suficientemente significativo, por lo que no deben ser excluidos de los programas de prevención.

4. Historia familiar de CCR

Dos estudios publicados hasta la fecha han sido diseñados específicamente para valorar la relación entre la historia familiar y el riesgo de CCR en la EII[13,14]. La presencia de un familiar de primer grado con CCR multiplica por dos el riesgo de CCR en un paciente con CU. Si el familiar de primer grado tuviera una edad < 50 años el riesgo se multiplicaría en 9 veces.

5. Ileitis por reflujo

Un 10 a un 20% de los pacientes con pancolitis ulcerosa presentan cambios inflamatorios proximales a la válvula ileocecal, que semejan morfológicamente a los de la mucosa colónica. Dos estudios[15,16] que han examinado la ileitis por reflujo como un factor independiente de desarrollo de CCR, muestran resultados contrarios. Por tanto en el presente, no hay evidencia suficiente para considerar la ileitis por reflujo como un factor independiente de riesgo de desarrollo de CCR en pacientes con EII.

6. Colangitis esclerosante primaria

En el metaanálisis de Soetikno, publicado en el año 2002, se incluyeron 11 estudios en los que se valoraba el riesgo de CCR en pacientes con CU y colangitis esclerosante primaria (CEP) asociada[17]. Los pacientes con CU y CEP asociada presentaban un riesgo 4 veces aumentado de CCR respecto a pacientes con CU no asociada a CEP. Este riesgo persiste después del transplante hepático con una tasa de incidencia de 1% por persona/ año y un riesgo acumulado de desarrollo de CCR del 14% y del 17% a los 5 y 10 años del trasplante hepático, respectivamente. Las recomendaciones de seguimiento en pacientes con CU asociada a CEP son la realización de colonoscopia anual desde el momento del diagnóstico sin modificación tras trasplante hepático.

7. Edad de inicio temprana

No se ha demostrado que el inicio precoz de la enfermedad, antes de los 15 años de edad, sea un factor de riesgo independiente de CCR. La política de vigilancia debe basarse en la duración de la enfermedad, no en la edad cronológica[18].

Conclusiones

El riesgo de CCR en la CU está relacionado con el efecto combinado de la inflamación crónica (relacionado con los factores de extensión, duración y grado de inflamación histológica) y la predisposición genética individual (sugerida por la historia familiar y la coexistencia de CEP). La severidad de la inflamación se constituye en el único factor modificable sin dejar de lado la importancia de la detección precoz de la displasia o del CCR[19].

FISIOPATOLOGíA DEL CCR EN LA EII. DISPLASIA COMO LESIÓN PRECURSORA DE CCR

La aparición de una serie de alteraciones moleculares e histólogicas en el contexto de una inflamación crónica asociada a la EII, condiciona el desarrollo de CCR que generalmente aparece ligado a la secuencia evolutiva: inflamación, displasia (indefinida, de bajo o alto grado) y carcinoma. En la actualidad, la identificación morfólogica de la displasia en las muestras de biopsia es el marcador relacionado con incremento del riesgo de malignización, formando parte de las estrategias de vigilancia y seguimiento endoscópico en la EII[18]

La displasia es definida como epitelio inequívocamente neoplásico confinado a la membrana basal sin invasión de la lámina propia. Está presente en más del 90% de las colitis ulcerosas que desarrollan cáncer aunque también se han descrito de manera aislada, el desarrollo de CCR sobre mucosa sin cambios displásicos o con displasia de bajo grado. Es frecuente su presentación en localización multifocal o aislada, apareciendo raramente como localización difusa.[20]

CLASIFICACIÓN DE LA DISPLASIA

Clasificación macroscópica o endoscópica

Según las características macroscópicas de la lesión se puede clasificar en:

1. Lesiones planas, no visibles por métodos endoscópicos convencionales.
2. Lesiones elevadas o lesiones DALM (dysplasia associated lesion or mass)

Esta clasificación está sujeta a controversia dada la diferente utilización de los términos por distintos investigadores. Estrictamente se denominan lesiones planas a las lesiones indetectables endoscópicamente por métodos convencionales (si bien pueden ser detectadas por las nuevas técnicas endoscópicas como cromoendoscopia), pero algunos investigadores han utilizado este término para definir lesiones ligeramente elevadas o en placa, áreas de mucosa irregular o mucosa "en terciopelo" creando confusión y dificultad en la interpretación de diferentes estudios. [18,20]

Clasificación microscópica

Microscópicamente, según la clasificación clásica de Ridell (1983) [21], se distinguen 3 categorías morfológicas:

1. Negativa (epitelio de regeneración).
2. Indefinida para displasia
3. Positiva para displasia (de alto o bajo grado).

En 1998 con el fin de homogeneizar criterios, se introdujo una nueva clasificación con 5 categorías (negativa para displasia, indefinida, displasia no invasiva de bajo grado, displasia no invasiva de alto grado y neoplasia invasiva)[22]. La clasificación de Viena se ha extendido, utilizándose de forma habitual en Europa y Japón aunque presenta un grado menor de aceptación en EEUU.

Uno de los inconvenientes asociado al uso de la displasia como lesión marcadora de riesgo es la variabilidad de interpretación en el grado de la displasia, incluso entre patólogos experimentados[23]. Las mayores dificultades se asocian a la diferenciación entre áreas de cambios regenerativos y displasia de bajo grado, así como entre displasia de alto grado y carcinoma invasivo precoz. Las limitaciones de la displasia están conduciendo a la investigación de nuevos marcadores moleculares de riesgo que se asocien a mayor objetividad en su interpretación.

LESIONES DISPLÁSICAS ELEVADAS O DETECTABLES POR ENDOSCOPIA ¿CUÁNDO ESTÁ INDICADA LA COLECTOMÍA?

Estás lesiones se pueden clasificar, según su similitud o no con adenomas esporádicos, en lesiones adenoma-like y lesiones no adenoma-like con diferentes connotaciones de historia natural, riesgo de cáncer y posibilidad de tratamiento[18,20]:

1. Lesiones adenoma-like: lesiones bien delimitadas, sésiles o polipoideas generalmente susceptibles de extirpación mediante métodos endoscópicos.

2. Lesiones no-adenoma like: lesiones en placa, áreas de mucosa en terciopelo, nódulos irregulares, áreas nodulares de engrosamiento, estenosis o masas de base amplia. Generalmente no son resecables por endoscopia.

Rutter et al demostraron que la mayoría de las lesiones displásicas son visibles endoscópicamente (77%) y el tipo de lesión más frecuente es la lesión polipoidea o adenoma-like[10].

Histológicamente las lesiones adenoma-like son díficiles de diferenciar de los

pólipos adenomatosos esporádicos, existiendo con mayor frecuencia lesiones displásicas en la mucosa circundante de las lesiones adenoma-like asociadas a EII. Afortunadamente desde el punto de vista clínico la diferenciación no es muy relevante ya que ambas lesiones son tratadas de manera similar. (Fig.3)

La lesión polipoidea o adenoma-like con displasia, independientemente del grado, en principio es susceptible de polipectomía endoscópica. Las lesiones adenoma-like localizadas en zonas no afectadas por la colitis pueden asumirse como esporádicas en su origen y tratadas mediante polipectomía de manera similar a las localizadas en zonas afectadas por la colitis siempre que la lesión haya sido resecada en su totalidad, no muestre displasia en los márgenes de la pieza y no exista evidencia de flat-displasia en la zona tanto adyacente como lejana a la lesión.
Estudios prospectivos han confirmado el bajo riesgo, entre 0 y 4.5%, de cáncer asociado a este tipo de lesiones corroborando el tratamiento endoscópico de las mismas. [18,20]

Cuando las lesiones displásicas no son endoscópicamente resecables, el riesgo asociado de cáncer sincrónico o metacrónico varía entre un 38-83% según los diferentes estudios retrospectivos[24]. Por esta razón se considera que las lesiones no resecables endoscópicamente, independientemente del grado de displasia, son susceptibles de colectomía.

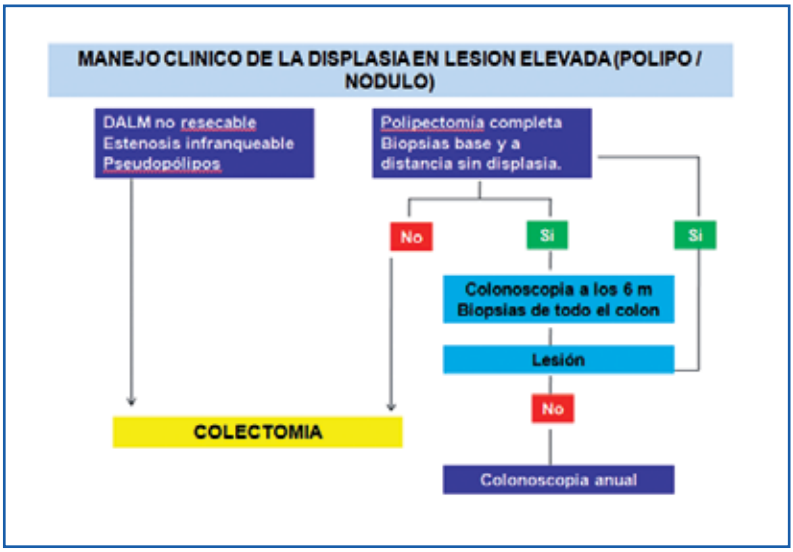

Figura 3 *Algoritmo de tratamiento de lesiones displásicas elevadas tipo adenoma-like.*

LESIONES PLANAS (FLAT) DISPLÁSICAS NO VISIBLES POR ENDOSCOPIA CONVENCIONAL ¿CUÁNDO ESTÁ INDICADA LA COLECTOMÍA?

El término "displasia tipo flat o plana" debe reservarse estrictamente para aquellas lesiones no visualizadas con métodos endoscópicos convencionales.
En los casos de lesiones no visibles endoscópicamente con displasia de alto grado la indicación de colectomía es clara dada la alta incidencia de cáncer sincrónico asociado que puede estar presente en un 42-67% de los casos, o el desarrollo posterior de carcinoma invasivo que se presenta hasta en el 32% de los casos en los que no se realizó colectomia.[10]

La controversia aparece en las lesiones con displasia de bajo grado, ya que la evidencia existente no es suficiente para inclinarse claramente hacia la decisión de realización de colectomía o de un tratamiento más conservador.[10,20] Los estudios de seguimiento de pacientes con displasia de bajo grado no sometidos a colectomía, revelan una gran variabilidad en la progresión a formas más agresivas (displasia de alto grado o CCR), con cifras tan bajas como del 0-3% a los 10 años o más altas entre un 35%-54% a los 5 años. La incidencia de cáncer sincrónico asociado varía entre un 18-27%. La postura terapeútica actual recomendada entre colectomía o vigilancia endoscópica ha de ser individualizada y tomada en consenso con el paciente. Fig 4. Deben tenerse en cuenta factores como número de lesiones, multifocalidad e historia individual del paciente como años de evolución, existencia de lesiones endoscópicas o mal control de la enfermedad.[25]

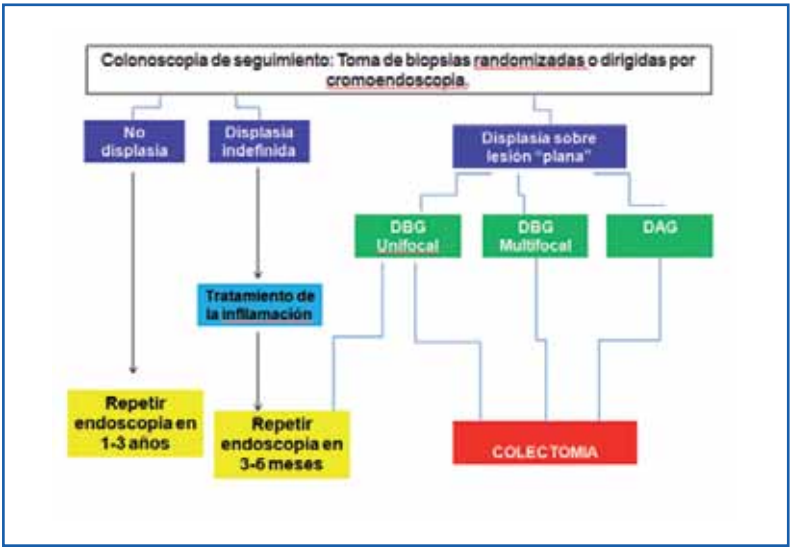

Figura 4 *Algoritmo de tratamiento de lesiones displásicas planas.*

PAPEL DE LAS NUEVAS TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS EN LA IDENTIFICACIÓN Y MANEJO DE LA DISPLASIA

Uno de los aspectos técnicamente más difíciles del seguimiento para CCR en la EII es la identificación endoscópica de las lesiones displásicas "planas" o no visibles con la colonoscopia convencional. Este aspecto ha mejorado con la utilización de las nuevas técnicas de imagen que facilitan la visualización de las lesiones y la toma de biopsias dirigidas. La cromoendoscopia de ampliación mejora de manera significativa las tasas de detección de displasia mediante la aplicación tópica de colorantes (indigo carmín o azul de metileno) que aumentan el contraste de la mucosa y destacan los cambios.

- En manos de endoscopistas expertos, la sensibilidad de la cromoendoscopia para detectar displasia es más alta que la endoscopia convencional, facilitando la realización de biopsias dirigidas y disminuyendo el número de biopsias tomadas en cada exploración.[26,27] Fig. 5
- No tenemos estudios que evalúen la historia natural de las lesiones displásicas detectadas por cromoendoscopia.
- Son necesarios estudios adicionales para evaluar la eficiencia de otros métodos endoscópicos como el narrow band imaging [NBI] o la endomicroscopia confocal.[28,29]

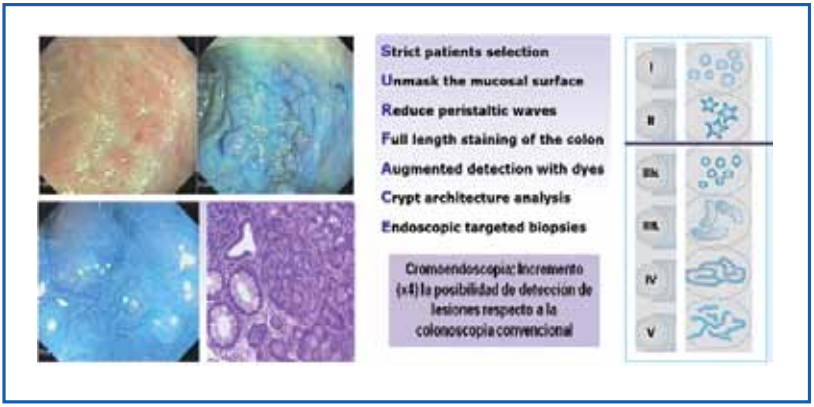

Figura 5 *Cromoendoscopia: Incremento de las posibilidades diagnósticas de lesiones no visibles por métodos convencionales, facilitando la biopsia dirigida.*
SURFACE: Acrónimo de criterios aconsejables en la realización de cromoendoscopia

¿ESTÁ INDICADO EL CRIBADO Y VIGILANCIA ENDOSCÓPICA CONVENCIONAL? PROGRAMAS DE VIGILANCIA ENDOSCÓPICA

A pesar de la falta de estudios randomizados y controlados, en la práctica clínica, el seguimiento endoscópico de los pacientes con EII y riesgo aumentado de CCR es recomendable. Aunque el análisis de los estudios realizados no sugiere que la realización de programas de seguimiento endoscópico mejore la supervivencia global de los pacientes, el CCR se detecta en un estadío más precoz asociándose a un mejor pronóstico evolutivo. Existen evidencias indirectas de que los programas de seguimiento pueden reducir el riesgo de muerte relacionado con el CCR asociado a la EII. Las recomendaciones se basan en estudios epidemiológicos y en guías de práctica clínica publicadas por asociaciones americanas o europeas dedicadas al diagnóstico y tratamiento de la EII[30,31].

COMO REALIZAR LA COLONOSCOPIA DE SEGUIMIENTO EN LA EII

Según las recomendaciones de la guía americana de diagnóstico y seguimiento del CCR asociado a la EII publicadas recientemente[32], es aconsejable:

- Informar al paciente de forma adecuada. Aplicar estrategias para mantener la adherencia a los programas endoscópicos y a la quimioprevención.
- Las colonoscopias deben realizarse en periodos de remisión clínica y endoscópica siempre que sea posible (espontánea o tras tratamiento médico intensivo)
- Los pacientes deben someterse a colonoscopia de screening 8 años después del inicio de sus síntomas, con múltiples biopsias de todo el colon, para asegurar la certeza de la extensión microscópica de la inflamación.
- Los pacientes con CEP deben iniciar el cribado en el momento del diagnóstico de CEP y después anualmente.
- Los pacientes con proctitis o proctosigmoiditis no se consideran en riesgo de CCR por su EII.
- Utilizar preferentemente la técnica de pancromoendoscopia y biopsias dirigidas; en caso de no estar implementada esta técnica, se aconseja tomar de 2 a 4 biopsias cada 10cm de colon explorado con doble número de muestras en sigma y recto. Estudios retrospectivos han demostrado que es preciso obtener, por lo menos 33 biopsias de varios segmentos de colon para alcanzar una sensibilidad del 90-95% en la detección de displasia[33].
- Pacientes con colitis extensa o colitis izquierda, el intervalo de seguimiento depende de la presencia de displasia, si en la inicial es negativa: colonoscopia en 2 años.

- Después de dos exámenes negativos se aconseja realizar colonoscopia en uno a tres años.
- Datos recientes sugieren que aumentar la vigilancia a 1-2 años después de 20 años de enfermedad no es necesario para todos los pacientes, debería individualizarse el riesgo.
- Individualizar el riesgo. Pacientes con una historia de CCR en familiares de primer grado, con persistente inflamación endoscópica o histológica, con alteraciones anatómicas como colon acortado, estenosis o múltiples pseudopólipos inflamatorios, se pueden beneficiar de una vigilancia más frecuente.

En las recomendaciones actuales de la sociedad británica de Gastroenterología[34] el intervalo de vigilancia depende del riesgo individual, estratificando a los pacientes en bajo y alto riesgo, de tal manera que la colonoscopia de screening se realizaría a los 10 años del inicio de los síntomas con intervalos de seguimiento ajustados al riesgo del paciente, siendo recomendable la realización de cromoendoscopia y biopsias dirigidas.

Se consideran pacientes de alto riesgo de CCR aquellos con historia previa de CEP, inflamación activa, presencia de estenosis cólica, diagnóstico previo de displasia o historia familiar de CCR, aconsejándose vigilancia anual.

Los pacientes con pseudopólipos inflamatorios o historia familiar de cáncer tardío son considerados de riesgo intermedio siendo recomendable la realización de controles endoscópicos cada 3 años, mientras que en los pacientes sin factores de riesgo y enfermedad quiescente o pacientes de bajo riesgo el seguimiento endoscópico se haría a intervalos de 5 años.

QUIMIOPROFILAXIS

Teniendo en cuenta la eficacia limitada de los programas de vigilancia endoscópica, uno de los factores estratégicos para la reducción de riesgo de CCR asociado a EII, es la utilización de farmacoterapia como potencial medida de quimioprotección.

Su utilidad en la práctica clínica debe sustentarse en su eficacia, la ausencia de efectos secundarios relevantes a largo plazo y la facilidad en la adherencia con un coste asumible.
Los agentes quimioprofilácticos que han sido estudiados en la EII incluyen: aminosalicilatos, corticoides, inmunomoduladores, ácido fólico y ácido ursodesoxicólico (AUDC), aunque no existen datos prospectivos, randomizados, controlados, dado el gran número de pacientes necesarios para llevar a cabo estos estudios.

Los aminosalicilatos (5-ASA) presentan potenciales propiedades quimiopreventivas del CCR por su actividad antiinflamatoria y su efecto anticarcinogénico dosis dependiente.

En el metaanálisis de Velayos y cols.[35] se incluyeron 9 estudios observacionales, con inclusión de 1932 estudios, presencia de 334 casos de CCR y 140 casos de displasia. Los resultados sugirieron que en una población igualada en cuanto a la extensión y tiempo de evolución de la CU, los aminosalicilatos pueden reducir el riesgo de CCR. La reducción del riesgo fue significativa para el desarrollo de CCR con una odd ratio (OR: 0.51, IC 95% 0.37-0.69) y una NNT de 7, pero no para la displasia (OR: 1.18 IC 95% 0.41-0.43). La dosis mínima necesaria para obtener el efecto quimiopreventivo era de 1.2 gr./día.

Aunque se han publicado otros estudios amplios que no demuestran el efecto quimiopreventivo de los aminosalicilatos, el último consenso ECCO[31] estableció que aún reconociendo las limitaciones de los datos, dada la baja toxicidad de la mesalazina, debe considerarse su uso como quimiopreventivo en pacientes con CU sin contraindicación para su tratamiento.

Los pacientes con CU asociada a CEP presentan un riesgo elevado de colangiocarcinoma y de CCR. El ácido ursodesoxicólico (AUDC) es un ácido biliar sintético de baja toxicidad cuya administración ha demostrado ser beneficiosa en la prevención del colangiocarcinoma y del CCR asociado a CEP, si bien no existe evidencia suficiente para determinar su utilidad en pacientes con CU sin CEP asociada.

AUDC posee capacidad antioxidante, reduce la concentración cólica de ácidos biliares carcinogénicos, como ácido deoxicólico, inhibe las mutaciones del gen k-ras y la expresión de la 2-ciclooxigenasa.

En un estudio retrospectivo caso-control efectuado en 59 pacientes con CU y CEP sometidos a un programa de vigilancia endoscópica[36], el tratamiento con AUDC se asoció a una disminución significativa del riesgo de CCR en un 82%, que se mantuvo tras ajustar los datos con el uso de 5-ASA y salazopirina.

Pardi y cols[37] realizaron un estudio prospectivo, controlado, randomizado frente a placebo en una cohorte de 85 pacientes con CU y CEP, incluidos en un programa de vigilancia endoscópica, con una media de seguimiento de 42 semanas, con un RR de 0.26 para displasia o CCR en pacientes tratados con AUDC (13-15 mg/k/día).

El uso de folato para quimioprevención ha mostrado tendencias a la reducción del CCR en la EII aunque sin obtener resultados estadísticamente significativos[38].

A pesar de que el control de la inflamación es un potencial mecanismo de disminución del riesgo de CCR, no hay datos suficientes para recomendar AZA o mercaptopurina para quimioprevención dados los diferentes resultados obtenidos en los estudios realizados y el potencial incremento de riesgo de linfomas o cáncer de piel asociados con el mantenimiento a largo plazo[39-41].

CONCLUSIONES

En la CU y colitis de Crohn de larga evolución existe un riesgo aumentado de CCR, aunque el conocimiento incompleto de los factores de riesgo del cáncer asociado a EII, la historia natural de la displasia, la patogenia molecular del cáncer asociado a colitis y la dificultad del diagnóstico histológico de la displasia han limitado la capacidad de conocer las consecuencias de estas lesiones preneoplásicas. Los estudios observacionales demuestran el beneficio de los programas de vigilancia en la colitis, planteándose como objetivo clave la reducción de la morbimortalidad relacionada con el CCR a través de actuaciones eficientes, así como evitar colectomías no justificadas. Las nuevas tecnologías endoscópicas pueden facilitar el hallazgo de lesiones displásicas facilitando y mejorando la vigilancia endoscópica con disminución del número necesario de biopsias.

Probablemente, en un futuro, dispongamos de métodos moleculares que contribuyan al diagnóstico más exacto de la displasia. La búsqueda de fármacos quimiopreventivos junto con el control adecuado de la inflamación reducirá aún más el riesgo de CCR.

En cualquier caso, la colaboración y motivación del paciente facilita las estrategias de prevención y seguimiento, convirtiéndose en una parte esencial de nuestra práctica profesional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 2001; 48:526-35.

2. Rutter Md, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 2006; 130: 1030-8.

3. Berstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, et al. Cancer risk in patients with inflamatory bowel disease: a population-based study, Cancer 2001; 91:854-86.

4. Winter, Jess T, Langholz E, et al. Long- term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. Clin Gastroenterol Hepatol 2004; 2:1088-95.

5. Jess T, Foftus Jr EV, Velayos FS, et al. Risk of intestinal cancer in inflamatory bowel disease : a population-based study from Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology 2006; 130:1039-46.

6. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, et al. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. Inflamm Bowel Dis 2006; 12: 205-11.

7. Svrcek M, Cosnes J, Beaugerie L, et al. Colorectal neoplasia in Crohn´s colitis: a retrospective comparative study with ulcerative colitis. Histopathol 2007; 50: 574-583.

8. Ekbom A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. N Engl J Med 1990; 323: 1228-33.

9. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson, et al. Severity of inflammation is a factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 2004; 126: 451-9.

10. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. Gut 2004; 53: 1813-6.

11. Rubin DT, Huo D, Rothe JA, et al. Increased inflammatory activity is an independent risk factor for displasia and colorectal cancer in ulcerative colitis: a case-control analysis with blinded prospective pathology review. Gastroenterology 2006; 130: A2.

12. Mathy C, Schneider K, Chen YY, et al. Gross versus microscopic pancolitis and the occurrence of neoplasia in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2003; 9: 351-5.

13. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, et al. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. Gastroenterology 1998; 115: 1079-83.

14. Askling J, Dickman PW, Karlén P, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2001; 120: 1356-62.

15. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. Gastroenterology 2001; 120: 841-847.

16. Haskell H, Andrews CW Jr, Reddy SL, et al. Pathologic features and clinical significance of "backwash" ileitis in ulcerative colitis. Am J Surg Pathol 2005; 29: 1404-1408.

17. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. Gastrointes Endosc 2002; 56: 48-54.

18. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2010; 138: 746-774.

19. Zisman TL and Rubin DT. Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease.World J Gastroenterol 2008 14(17): 2662-2669.

20. AGA Medical Position Statement on the diagnosis and Management of Colorectal neoplasia in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 2010; 138: 738-745.

21. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. Hum Pathol 1983; 14:931-968.

22. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut 2000; 47:251-255.

23. Dixon MF, Brown LJ, Gilmour HM, et al. Observer variation in the assessment of dysplasia in ulcerative colitis. Histopathology 1988; 13: 385¬-397.

24. Odze RD. What are the guidelines for treating adenoma-like DALMs in UC? Inflamm Bowel Dis 2008; 14:243-244.

25. Thomas Ullman, MD, Robert Odze, MD, Francis A, et al. Diagnosis and Management of Dysplasia in Patients with Ulcerative Colitis and Crohn`s Disease of the colon. Inflamm Bowel Dis 2009; 15(4): 630-638.

26. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. Gastroenterol 2003; 124:880-888.

27. Marion JF, James F, Waye JD, et al. Cromoendoscopy-targeted biopsies are superior to standard colonoscopic surveillance for detecting dysplasia in inflammatory bowel disease patients: a prospective endoscopic trial. Am J of Gastroenterol 2008; 103: 2342-2349.

28. Wallace MB, Kiesslich R. Advances in endoscopic imaging of colorectal neoplasia. Gastroenterol 2010; 138: 2140-2150.

29. Dekker E, Van den Broek FJ, Reitsma JB, et al. NBI compared with conventional colonoscopy for the detection of displasia in patients with longstanding ulcerative colitis. Endoscopy 2007; 39: 216-221.

30. Mpofu C, Watson AJ, Rodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. Cochrane Database Syst Rev 2004(2):CD000279.

31. Biancone L, Michetti P, Travis S, et al. Stange For the European Crohn`s and Colitis organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Special situations. J Crohn Colitis 2008; 2:63-92.

32. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2010;138:746-774.

33. Rubin CE, Haggit RC, Burmer GC, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 1992; 103 (5): 1611-20.

34. Cairns S, Scholefield JH, Steele RJ, et al. Developed on behalf of The British Society of Gastroenterology, and the Association of coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). Gut 2010; 59:666-690.

35. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metanalysis of observationale studies. Am J Gastroenterol 2005; 100: 1345-53.

36. Tung BY, Edmond MJ, Haggit R, et al. Ursochol use is associated with lower prevalence of colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing colangitis. Ann Intern Med 2001; 134: 89-95.

37. Pardi DS, Loftus EV Jr, Kremers WK, et al. Ursodeoxicholic acid as a chemopreventive agent in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing colangitis. Gastroenterology 2003;124: 889-93.

38. Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL, et al. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 1997; 112:29-32.

39. Matula S, Croog V, Itzkowitz S, et al. Chemoprevention of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: the effect of 6-mercaptopurine. Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3:1015-1021.

40. Masunaga Y, Ohno K, Ogawa R, et al. Meta-analysis of risk of malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. Ann Pharmacother 2007; 41: 21-8.

41. Kandiel A, Fraser A, Korelitz B, et al. Increased risk of lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. Gut 2005; 54:1121-1125.

6 - TERAPIAS BIOLÓGICAS: ¿ESTAMOS CAMBIANDO LA HISTORIA NATURAL?

Estela Fernández Salgado
Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Pontevedra

Daniel Carpio López
Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Pontevedra

INTRODUCCIÓN

El tratamiento actual de la colitis ulcerosa (CU) tiene como principales objetivos inducir la remisión clínica, mantener la remisión sin esteroides y evitar las complicaciones secundarias a la enfermedad (colectomía, hospitalizaciones, bajas laborales...) y al tratamiento (alergias, infecciones, linfoma).[1, 2]

Se aconseja que los pacientes con CU persistentemente activa refractaria a corticoides orales sean tratados con azatioprina o mercaptopurina, aunque las opciones quirúrgicas deben considerarse y discutirse. Los corticoides intravenosos, infliximab o los inhibidores de la calcineurina deben también ser planteados. En la C.U refractaria a estos inmunomoduladores debe considerarse infliximab o la cirugía.[3]

Los corticoides inducen una respuesta clínica a corto plazo en el 80% de los pacientes con enfermedad moderada a severa. Casi 1/3 de los pacientes que requieren corticoides al debut necesitarán colectomía en el primer año.[4] Una vez inducida la remisión con corticoides la tasa de recaídas con tiopurinas es de 35-50%.

El tratamiento quirúrgico recomendado en la CU refractaria a tratamiento médico o cuando surgen complicaciones es la proctocolectomía restauradora con reservorio ileo-anal (ARIA). Las tasas de ésta cirugía varían mucho, entre el 22% de Dinamarca, Noruega y Holanda y el 8,5% de Grecia, Italia, España e Israel. La reservoritis es una inflamación inespecífica del reservorio ileal y constituye la complicación más frecuente. Ocurre hasta en un 50% de los pacientes 10 años después de la cirugía en series amplias de centros de referencia[5]. Las complicaciones post-quirúrgicas y los efectos sobre la calidad de vida de ésta cirugía son múltiples (aumento de las deposiciones, disminución de la fertilidad...)

En este capítulo por tanto haremos una revisión de otros inmunosupresores y otros tratamientos diferentes a la tiopurinas, ciclosporina y a los anti-TNF para intentar evitar el tratamiento quirúrgico en aquellos pacientes en los que la situación clínica lo permite y éstos otros fármacos han fallado o no se han tolerado.

Metotrexato

El metotrexato (MTX) es un inmunosupresor que ha demostrado eficacia en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), inhibe la proliferación celular, disminuye los mediadores de la inflamación e induce la apoptosis. En CU únicamente existe hasta ahora un estudio antiguo, publicado en 1996, doble ciego y controlado con placebo que comparó dosis bajas orales de MTX (12.5 mg/s) con placebo en 67 pacientes con CU, no observando diferencias significativas[6]. Aunque probablemente esto se deba a las bajas dosis empleadas y a la vía de asministración. Estudios no controlados,

con dosis más altas de MTX (sc o im) han observado que es eficaz en mantener la remisión en CU córticodependiente. En un estudio retrospectivo reciente que incluye 32 pacientes con CU, intolerantes o refractarios a tiopurinas, observaron respuesta clínica en el 78% de los pacientes refractarios y del 65% en los intolerantes[7]. Aunque la dosis exacta y la vía de administración no está establecida se recomienda dosis parenteral de 25mg/semanales siempre asociado a ácido fólico, durante 3 meses y posteriormente 15 mg/semanales vía oral. Son necesarios más estudios para recomendar su uso con evidencia científica suficiente en pacientes con CU con fallo o intolerantes a tiopurinas. Se está realizando actualmente un estudio multicéntrico randomizado europeo cuyos resultados todavía no se han comunicado.

Tacrolimus

Tacrolimus es un inhibidor de la calcineurina. Su mecanismo de acción es similar al de la ciclosporina inhibiendo la formación de Il2 y la activación de los linfocitos T. Únicamente existe una estudio randomizado controlado en el que se randomizan 21, 22 y 20 pacientes en cada brazo, uno de tratamiento con dosis altas de tacrolimus (10-15ng/ml), otro dosis bajas (5-10 ng/ml) y otro con placebo. Se observó mejoría clínica en el 62%(13/21) de los pacientes con dosis altas, en el 36%(8/22) de pacientes con dosis bajas y en el 10% (2/20) del grupo placebo (OR 8.66; 95% IC 1.79 a 42.00, NNT:3). La remisión clínica fue observada en el 19%(4/21) de los pacientes del grupo de niveles altos, en el 9%(2/22) del grupo de niveles bajos y del 5%(1/20) del grupo control (OR 2.27:95% IC 0.35 a 14.75). Se evidenció un beneficio clínico, con diferencias significativas, a las dos semanas de tratamiento[8]. En un estudio alemán de 31 pacientes refractarios a esteroides, el 65 % estaban en remisión al año[9]. Existe una revisión Cochrane del año 2008 en la que sus autores concluyen que tacrolimus puede ser efectivo a corto plazo con un beneficio clínico en CU refractaria, pero que las características de los estudios clínicos impiden establecer conclusiones de eficacia y seguridad a largo plazo[10]. En un estudio reciente se compara la terapia de mantenimiento con tacrolimus y tiopurinas. Se incluyen 24 pacientes tratados con tacrolimus (9 refractarios a tiopurinas, 15 naive o intolerantes a tiopurinas) y 34 pacientes en el grupo de tiopurinas. Se define mantener la remisión como no necesitar otras terapias concomitantes excepto aminosalicilatos o corticoides tópicos sin tener recaídas al menos durante 3 meses. La tasa de remisión fue de 17 pacientes en grupo de tacrolimus (70.8%) y de 28 pacientes (82.4%) en el grupo de tiopurinas. El tiempo global libre de recaídas fue similar en el grupo de tacrolimus naive o intolerante a tiopurinas que en el grupo de tiopurinas y significativamente mayor que en el grupo de tacrolimus refractario a tiopurinas[11].

Micofenolato mofetilo

El micofenolato es un inmunosupresor que actúa inhibiendo la proliferación de linfocitos. Ha sido utilizado para el tratamiento de la EII, pero no existen estudios

controlados que valoren su eficacia. Una de sus mayores limitaciones es que uno de los efectos secundarios más frecuentes es la diarrea. En una serie de casos, 17 de 70 (27%) pacientes con CU y Enfermedad de Crohn (EC) resistente se mantuvieron en remisión durante una media de 33 meses[12]. En el estudio de extensión a los 5 años, el 27% de los pacientes presentaron efectos secundarios, obligando en el 24% del total a suspender la medicación. El 51% de los pacientes precisaron escalada de dosis o cirugía por pérdida de respuesta[13]. En un estudio más reciente que incluye 14 pacientes (9EC y 5CU/colitis indeterminada) fueron tratados y se realizó un seguimiento prospectivo de su respuesta al tratamiento con micofenolato oral. En la semana 8 el 80 % (4/5) de los pacientes del grupo de CU/colitis indeterminada estaba en remisión y en el 20% (1/5) tuvo que suspenderse la medicación por intolerancia . A los 6 meses del inicio de la medicación 10 de los pacientes continuaban con la medicación y 9/14 (64.3%) estaban en remisión, mientras que de los 12 pacientes seguidos durante 12 meses, 8 estaban en remisión sin escalada de dosis (66.7%)[14]. Se necesitan más estudios para valorar la eficacia de micofenolato en CU.

Tioguanina

La tioguanina es un metabolito activo de azatioprina (AZA) y mercaptopurina (MP). En un estudio que incluía 40 pacientes (10CU) refractarios a tiopurinas, con una dosis de 40 mg/24h durante 34 semanas, se observó remisión en el 44% (3 meses), 73% (6 meses) y 89% (12 meses)[15]. Su uso no se recomienda por los efectos secundarios de hepatotoxicidad (enfermedad venooclusiva e hiperplasia nodular regenerativa).

Leucocitoaféresis

Su mecanismo es la extracción extracorpórea de leucocitos a través de un sistema de absorción de bolas de acetato (Aldacolum) o un filtro de fibra de poliéster (Cellsorba). Aldacolum: elimina el 65% de neutrófilos, 55% monocitos, 2% linfocitos. Cellsorba. 100% neutrófilos y monocitos, 20-60% de linfocitos. Se utilizan diferentes pautas según el centro, generalmente se realizan sesiones de 1 hora, entre 5-10 sesiones, 1-2 a la semana. Existe un meta-análisis publicado recientemente que incluye 9 estudios randomizados, en total 686 pacientes. Se concluye que la leucocitoaféresis comparada con la terapia convencional presenta un beneficio significativo en cuanto a la tasa de respuestas (OR, 2.88, 95% CI: 1.6-5.18) y tasa de remisiones (OR, 2.04; 95% CI: 1.36-3.07). Los efectos adversos fueron menores en el grupo de leucocitoaféresis[16]. Este metanálisis presenta una elevada heterogenicidad entre los estudios incluídos . El mayor estudio randomizado, doble-ciego que incluye enfermos de CU de moderada a severa que incluye pacientes de Norteamérica, Japón y Europa, no ha observado diferencias en la remisión y respuesta, clínica ni endoscópica después de 9 semanas de tratamiento[17].

Probióticos

Los probióticos son otro de los tratamientos que se han propuesto para mantener la remisión en pacientes con CU. Recientemente se ha publicado un meta-análisis que incluye 13 estudios randomizados y controlados. La tasa de remisión en el grupo con probióticos fue 1.35 (95% CI: 0.98-1.85). La tasa de recurrencia en el grupo con probióticos fue 0.69 (95% CI: 2.47-1.01). La conclusión a la que llegan sus autores es que el tratamiento con probióticos es superior a placebo para mantener la remisión[18]. Este meta-análisis analiza estudios muy heterogéneos, lo que le resta calidad científica (diferentes cepas, diferentes pautas, diferentes indicaciones). En las guías clínicas de la European Cronh's and Colitis Organization se recomienda como una alternativa eficaz con respecto al 5-ASA el tratamiento de mantenimiento con E. Coli Nissle (EcN), con un nivel de evidenica 1b3.En un estudio que compara tratamiento de mantenimiento con la cepa E. Coli Nissle con aminosalicilatos y que incluye 327 pacientes con CU la tasa de recaídas a los 12 meses es de 36% en el grupo de EcN y del 33.9% en el grupo de meslazina[19]. Se necesitan más estudios controlados para valorar su eficacia, pero parece que los probióticos pueden ser recomendados para mantener la remisión en CU.

Tratamientos tópicos

Se han descrito tratamientos tópicos para proctitis y colitis izquierdas refractarias con múltiples principios activos: ciclosporina, tacrolimus, supositorios de arsénico, enemas de nicotina, de compuestos de bismuto, de factor de crecimiento epidérmico, de sucralfato... Tacrolimus rectal se ha visto que es efectivo en colitis distal refractaria. En un estudio de 19 pacientes tratados con enemas de tracolimus (2-4 mg) o supositorios de tracolimus, 75 % respondían tras 4 semanas de tratamiento[20]. En 1989 se realizó un estudio prospectivo con supositorios de arsénico (acetarsol) que incluyó 10 pacientes con proctitis intratable que fueron tratados con supositorios de arsénico de 250 mg cada 12 horas durante 4 semanas, 9 pacientes presentaron mejoría clínica y endoscópica a las 2 semanas[21]. Éste tratamiento no parece una buena alternativa dados los efectos adversos, aunque en el estudio no se observaba que fuesen importantes. También se han publicado estudios con enemas de ciclosporina, estudios no controlados han observado resultados favorables. Existe un estudio controlado con placebo, incluye 40 pacientes, a los que se les aplica enema 350 mg/24h vs placebo, no demostrando diferencias a las 4 semanas de tratamiento[22]. Aunque la evidencia científica sobre éstos tratamientos tópicos es escasa puede ser una alternativa en casos muy refractarios.

Otros tratamientos

Se han descrito otros muchos tratamientos que no han demostrado eficacia o en los que la evidencia científica es anecdótica. En el caso del trasplante de células madre hematopoyéticas, se han descrito casos muy aislados de pacientes con CU trasplantados por causas hematológicas y que presentaban remisión de su enfermedad pero no está descrito como tratamiento primario en CU[23]. Dado que se ha relacionado la desaparicón de las infecciones helmínticas con el aumento de la CU, también se ha descrito el tratamiento con helminto. En un ensayo aleatorizado realizado con Trochuris suis (helminto no patógeno para el humano) se observa diferencias favorables en la respuesta respecto al placebo[24], pero es necesario establecer la posología y realizar más estudios. Recientemente se ha publicado un estudio randomizado controlado con placebo con rituximab (anti-CD20) en colitis ulcerosa activa. El rituximab se ha empleado en el tratamiento de enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, el lupus, la dermatomiositis, la anemia hemolítica autoinmune y en síndrome de Sjogren. Estudios recientes demuestran su eficacia en enfermedades asociadas a ANCA. Con ésta hipótesis se realizó este estudio donde trataron 24 pacientes, 8 con placebo y 16 con rituximab. La conclusión a la que llegan es que rituximab no tiene un efecto significativo para reducir la remisión en la CU refractaria, observándose únicamente una respuesta a corto plazo que no se mantiene a partir de la semana 12[25]. Se han realizado también estudios con ácidos grasos omega 3 observando en ensayos controlados que no demuestran diferencias. En cuanto a la apendicectomía, se ha descrito un factor protector para la apendicectomía primaria pero no se recomienda como tratamiento de la enfermedad. En un ensayo aleatorizado realizado con interferon alfa no se observan diferencias con respecto a placebo. También se han realizado estudios con heparina pero su uso como tratamiento de la CU no se recomienda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hanauer S.: Review article: evolving concepts in treatment and disease modification in ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther 2008; 27(suppl 1):15-21.

2. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 2010;105: 501-523.

3. S.P.L. Travis, E.F. Stange, M. Lémann, et al. for the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. Journal of Crohn's and Colitis (2008) 2, 24–62.

4. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. Gut 2006;55: 47-53.

5. Hurst RD, Molinari M, Chung TP, et al. Prospective study of the incidence, timing and treatment of pouchitis in 104 consecutive patients after restorative proctocolectomy. Arg Surg 1996; 131: 497-500.

6. Oren R, Arber N, Odes S, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, Israeli multicenter trial. Gastroenterology 1996; 110: 1416-21.

7. Wahed M, Louis-Auguste JR, Baxter LM, et al. Efficacy of methotrexate in Crohn's disease and ulcerative colitis patients unresponsive or intolerant to azathioprine/mercaptopurine. Aliment Pharmacol Ther 2009; 30: 614-20.

8. Ogata H, Matsui T, Nakumara M, et al. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. Gut 2006; 55:1255-62.

9. Baumgart DC, Pintoffl JP, Sturm A, et al. Rescue therapy with tracolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2003;17:1273-81.

10. Baumgart DC, Mc Donald JK, Feagan B. Tacrolimus(FK506) for induction of remission in refractory ulcerative colitis (Review). The Cochrane Library 2008, Issue 3.

11. Yamamoto S, Nakase H, Matsuura M, et al. Tacrolimus therapy as an alternative to thiopurines for maintaining remission in patients with refractory ulcerative colitis. J Clin Gastroenterol 2011.

12. Ford AC, Towler RJ, Moayyedi et al. Mycofenolato mofetil in refractory inflammatory bowel disease. Aliment pharmacol Ther 2003 ;17 :1365-9.

13. S. Palaniappan, A. C. Ford, D. Greer et al. Mycophenolate Mofetil Therapy for Refractory Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis 2007;13: 1488 –1492.

14. Terrence Tan, Lawrance IC. Use of mycophenolate mofetil in inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2009; 15(13): 1594-1599.

15. Qasim A, Mc Donald S, Sebastina S et al. Efficay and safety of 6-thioguanine in the management of inflammatory bowel disease. Scan J Gastroenterol 2007; 42: 194-9.

16. Mingming Zhu, Xitao Xu, Fang Nie et al. The efficacy and safety of selective leukocytapheresis in the treatment of ulcerative colitis: a meta-analysis. Int J Colorectal Dis 2011.

17. Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B et al. A randomized, double-blind, saham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active colitis. Gastroenterology 2008; 135: 400-9.

18. Li-Xuan Sang, Bing Chang, Wen-Liang Zhang et al. Remission induction and maintenance effect of probiotics on ulcerative colitis: A meta-analysis. World J Gastroenterol 2010 April 21; 16(15): 1908-1915.

19. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic Escherichia coli Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. Gut 2004; 53:1617-23.

20. Van Dieren JM, van Bodegraven AA, Kuipers EJ et al. Local application of tracolimus in distal colitis: feasible and safe. Inflamm Bowel Dis 2009; 15: 193-8.

21. Forbes A, Britton TC, House IM, et al. Safety and efficacy of acertasol suppositories in unresponsive proctitis. Aliment Pharmacol Ther 1989; 3:553-6.

22. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Schroeder KW, et al. Cyclosporine enemas for treatment-resistant, midly to moderately active, left-sided ulcerative colitis, Am J Gastroenterol 1993; 88: 640-5.

23. O García-Bosch, E. Ricart, J Panés. Review article: stem cell therapies for inflammatory bowel disease-efficacy and safety. Aliment Pharmacol Ther 2010; 32: 939-952.

24. Summers RW, Elliott DE, Urban Jr JF, et al. Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. Gastroenterology 2005; 128: 852-32.

25. K Leiper, K Martin, A Ellis, et al. Randomised placebo-controlles trial of rituximab (anti-CD20) in active ulcerative colitis. Gut 2011.

EIGA