

Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

¹Castillo-Martínez Diana, ²Rosas-Barrientos José Vicente, ³Serrano-López Arturo, ⁴Amezcu-Guerra Luis Manuel.

¹Residente de Dermatología, CMN "20 de Noviembre", ISSSTE, México, D. F., México. ²Médico adscrito al Servicio de Medicina Interna, jefe de Investigación H.R. "1° de Octubre", ISSSTE, México, D. F., México. ³Jefe del 4° piso de Medicina Interna, H.R. "1° de Octubre", ISSSTE, México, D. F., México. ⁴Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México, D. F., México. Certificado por el Consejo Mexicano de Reumatología y el Consejo Mexicano de Medicina Interna.

Correspondencia.- Dr. Luis Manuel Amezcu Guerra. Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Juan Badiano 1, Sección XVI, CP 14080, México, D. F., México. Teléfono 5573-2911 ext. 1174, 1175. Fax 5573-0994, Correo electrónico: lmamezcuag@hotmail.com

Recibido. febrero 2005 Aceptado.junio 2005

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) define a un grupo de enfermedades distintas que comparten como característica el producir inflamación crónica del tracto gastrointestinal. Los dos principales tipos de EII son la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). La CU está limitada al colon, mientras que la EC puede involucrar cualquier segmento del aparato digestivo. La fisiopatología de la EII está en investigación. La inflamación de la mucosa intestinal origina ulceración, edema, sangrado y desequilibrio hidroelectrolítico. Las manifestaciones clínicas de la EII dependen del área involucrada, aunque frecuentemente los pacientes se presentan con diarrea sanguinolenta y tenesmo rectal. Los estudios de laboratorio casi nunca definen el diagnóstico, aunque son útiles para evaluar la inflamación subyacente y la respuesta al tratamiento. Los estudios colonoscópicos e histológicos son la piedra angular del diagnóstico. El tratamiento de la EII puede ser tanto mecido como quirúrgico, o más comúnmente, una combinación de ambos.

Palabras clave. Enfermedad inflamatoria intestinal, Colitis ulcerativa, Enfermedad de Crohn

Summary

Inflammatory bowel disease (IBD) is a term used to describe a heterogeneous group of entities that shared chronic inflammatory infiltration of the gastrointestinal tract. The 2 major types of IBD are ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease (CD). UC is limited to the colon and CD can involve any segment of the gastrointestinal tract. The pathophysiology of IBD is under active investigation. The common end pathway is inflammation of the mucosal lining of intestinal tract, causing ulceration, edema, bleeding, and fluid and electrolyte loss. The clinical manifestations of IBD depends on the area of the intestinal tract is involved, but the patients frequently have bloody diarrhea, occasionally with tenesmus. Laboratory studies are used as surrogate markers of inflammation and are of minimal help in establishing the diagnosis. Colonoscopic and histologic findings are the mainstream in the diagnosis. The care of a patient with IBD can be either medical or surgical in nature, or commonly a combination of both.

Key words. Inflammatory bowel disease, Ulcerative colitis, Crohn's disease

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende un grupo heterogéneo de padecimientos del tracto digestivo que se caracterizan por inflamación crónica de la pared intestinal. Los dos principales tipos de EII son la colitis ulcerativa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC), ambas comparten muchas características, pero son diferentes desde los puntos de vista etiológico, genético, clínico, serológico, endoscópico, histológico y radiográfico.

Epidemiología

La incidencia y prevalencia de la EII varía ampliamente dependiendo del área geográfica y el sustrato étnico (Ej. Judíos Ashkenazi). Ambos géneros son afectados por igual en CU, mientras que en EC predomina el masculino con una relación de 1.8:1. El inicio de la enfermedad varía con la edad y se presenta en patrón bimodal con un pico de incidencia entre los 15 y 25 años y otro entre los 55 y los 65 años de edad¹. La incidencia en países de Europa del norte

es alta, 11 por 100,000 habitantes para CU y 7 por 100,000 para EC; en Europa meridional y Australia es menor, 2 a 6.3 por 100,000 para CU y 0.9 a 3.1 por 100,000 para EC; en Sudamérica la incidencia para CU y EC se calcula a ser de 0.5 y 0.08 por 100,000, respectivamente². Aproximadamente se presentan 10,000 casos nuevos al año en Estados Unidos³. La EII es más frecuente en áreas urbanas y en estratos socioeconómicos altos.

Etiología y patogénesis

La etiología de la EII es desconocida. La patogénesis se puede resumir en una hipótesis unificadora, donde se postula que la EII se desarrolla cuando algún microbio entérico desencadena una respuesta inmune en la mucosa intestinal con permeabilidad incrementada y función de barrera alterada de un paciente con predisposición genética.⁴

Susceptibilidad genética.- La evidencia de una susceptibilidad determinada genéticamente se sustenta en la diferente prevalencia de EII según el sustrato étnico, en que el riesgo está incrementado en familiares de primer grado, una mucho mayor concordancia entre gemelos homocigotos que entre dicigotos y que las EII se cosegregan en familias con enfermedades genéticas raras (síndromes de Wiskott-Aldrich y de Hermansky-Pudlak); adicionalmente, numerosos genes candidatos han sido identificados en asociación con EII.

Los gemelos monocigotos que son concordantes para EII usualmente también son concordantes en el tipo y localización de la EII, sugiriendo que algunos factores genéticos son específicos para EC y otros lo son para CU. El riesgo en gemelos monocigotos de pacientes con EII es del 20-50% para EC y del 6-16% para CU; en dicigotos es del 7% y 5%, respectivamente^{5,6,7}. Los hermanos no gemelos tienen un riesgo incrementado en 30-40 veces para EC y 10-20 para CU⁸, mientras que la historia familiar es positiva en el 5 a 20% de pacientes, especialmente para EC⁹.

Los genes candidatos a ser responsables de la EII han sido estudiados; los mejor tipificados son los polimorfismos del Complejo Principal de Histocompatibilidad, específicamente de clase II (Cuadro 1)¹⁰; otros asociados han sido algunos haplotipos del Factor de Necrosis Tumoral (OR 4.4, 1.3-16.6)¹¹, polimorfismos de la secuencia promotora del Factor de Necrosis Tumoral (OR 1.68, 1.18-2.39)¹² y del gen codificador del antagonista del receptor de interleucina-1 (OR 1.2, 1.04-1.45)¹³.

Los mapeos genéticos han identificado un locus en la región pericentromérica del cromosoma 16 (locus *IBD1*) estrechamente asociado con EC¹⁴, pero no con CU¹⁵; este locus codifica a un gen único denominado CARD15/NOD2 (dominio de activación y reclutamiento de caspasas), la proteína resultante (NOD2) es expresada en monocitos y juega un importante papel en la apoptosis y en la activación del factor nuclear $\kappa\beta$ ¹⁶. Tres polimorfismos del gen CARD15/NOD2 han sido asociados a EC con un efecto de dosis, dando un RR de 3 en heterocigotos simples (portadores de un solo gen de riesgo en un solo cromosoma 16), de 38 en homocigotos (el mismo gen de riesgo en ambos cromosomas) y de 44 en heterocigotos compuestos

Cuadro 1. Asociaciones significativas de los polimorfismos de HLA-DR y -DQ en EII.

Asociación a HLA	Razón de momios	Intervalo de confianza 95%
Enfermedad de Crohn		
•HLA-DR7	1.42	1.16-1.74
•Alelo DRB3*0301	2.18	1.25-3.80
•HLA-DR2	0.83	0.70-0.98
•HLA-DR3	0.71	0.56-0.90
Colitis ulcerativa		
•HLA-DR2	2.00	1.52-2.63
•Alelo DRB1*1502	3.74	2.20-6.38
•HLA-DR9	1.54	1.06-2.24
•Alelo DRB1*0103	3.42	1.52-7.69
•HLA-DR4	0.54	0.43-0.68

(un gen de riesgo diferente en cada cromosoma)¹⁷. Las variantes CARD15/NOD2 asociados a EC pueden alterar la inmunidad innata contra las bacterias, resultando en una respuesta exagerada por la inmunidad adaptativa que causa daño tisular¹⁸; alternativamente, los polimorfismos CARD15/NOD2 pueden impedir la activación de la apoptosis de macrófagos en respuesta a lipopolisacáridos bacterianos intracelulares. Hasta un 50% de los pacientes con EC son portadores de al menos una mutación del gen CARD15/NOD2.¹⁹

Precipitantes ambientales.- Considerando que “solo” un 50% de gemelos monocigotos desarrollan EC, evidentemente hay factores no genéticos que son cruciales para el desarrollo de EII. Entre los mejor caracterizados se encuentran el uso de anti-inflamatorios no esteroideos (incluyendo inhibidores selectivos de COX-2), los cuales pueden desencadenar brotes de la enfermedad posiblemente al alterar la permeabilidad de la barrera intestinal²⁰. El tabaquismo incrementa el riesgo de EC, aunque disminuye el de CU²¹. Los agentes infecciosos han sido implicados de manera repetida en la patogénesis de la EII ya que, al cruzar la barrera intestinal inician una secuencia de eventos que culminan en inflamación; estos incluyen patógenos como paramixovirus, *Mycobacterium paratuberculosis* y *Listeria monocytogenes*; inclusive, en modelos animales no hay desarrollo de EII cuando estos se mantienen en ambientes libres de gérmenes²². El uso de antibióticos y probióticos ha probado eficacia en pacientes con EII, ya que estos pacientes tienen un número incrementado de bacterias intracelulares y adheridas a la superficie del epitelio colónico²³.

Artículos de Revisión

Regulación inmune alterada.- Aun no está esclarecido si el sistema inmune está activado como resultado de un defecto intrínseco o a causa de una estimulación continua resultado de cambios en la barrera mucosa. Está bien establecido que la respuesta inmune de la mucosa intestinal en pacientes con EC está guiada por linfocitos T CD4+ con fenotipo Th1 y producción de interleucina-2, factor de necrosis tumoral α e interferón γ ; en contraste, en CU la respuesta está dominada por linfocitos T CD4+ con fenotipo Th2 atípico y producción de interleucina-5 y factor de crecimiento transformante β ; aparentemente en ambas enfermedades la respuesta de los linfocitos supresores Th3 está deprimida²⁴. Eventualmente, la activación del sistema inmune conduce a la producción de mediadores inflamatorios como citocinas, quimiocinas, moléculas de adhesión, metabolitos del ácido araquidónico y especies reactivas de oxígeno, que llevan a la destrucción tisular y a las manifestaciones clínicas de la enfermedad²⁵.

Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico de las EII es diferente, aunque en el 10% de pacientes es difícil distinguir el tipo específico de padecimiento. Para fines didácticos se hará una breve descripción de CU y EC y se refiere al lector a la cuadro 2²⁶ para un mejor comparativo.

Colitis ulcerativa.- Como su nombre lo indica, la CU involucra exclusivamente el colon y el recto. Los principales síntomas son diarrea sanguinolenta y dolor abdominal. Cuando la afectación es grave, hay deposiciones líquidas con sangre y pus, cólicos intensos y signos de deshidratación, anemia, fiebre y pérdida de peso. En la afectación rectal aislada puede haber estreñimiento en lugar de diarrea, siendo el tenesmo la principal molestia.

Los hallazgos clínicos son poco específicos, puede haber distensión abdominal y dolor a la palpación a lo largo del marco cólico. La afectación extracolónica es ocasional y consiste en manifestaciones cutáneas, compromiso músculo-esquelético (es una espondiloartropatía denominada artropatía enteropática) o signos de hepatopatía.

Enfermedad de Crohn.- En la EC se puede afectar prácticamente cualquier segmento del tracto digestivo, por lo que las manifestaciones clínicas dependerán del sitio o sitios involucrados. Las características más frecuentes son fiebre, dolor abdominal, diarrea (frecuentemente sin sangre), pérdida de peso y fatiga asociada. El compromiso colónico se manifiesta con diarrea y dolor, las hemorragias rectales son menos frecuentes que en CU; las complicaciones anorrectales son comunes e incluyen fistulas, fisuras y abscesos perirectales, el tenesmo es típico. En el compromiso del intestino delgado hay pérdida de peso, malestar o dolor en fosa iliaca derecha y diarrea; ocasionalmente hay febrícula, anorexia, náuseas y vómito. Clínicamente se encuentra una masa en la fosa iliaca derecha que refleja las asas intestinales adheridas. La ileítis aguda se manifiesta súbitamente con fiebre, leucocitosis y dolor en fosa iliaca derecha, siendo indistinguible de una apendicitis aguda. Las manifestaciones extra-intestinales son frecuentes y generalmente se manifiestan en el sistema músculo-esquelético (artropatía enteropática), especialmente cuando hay afectación colónica (menos frecuente en la enteritis regional) o a nivel dérmico (eritema nodoso y pioderma gangrenosa).

Diagnóstico

La EII se debe sospechar en un paciente con diarrea con o sin sangre, infección perianal recurrente y dolor abdominal; ocasionalmente se puede presentar como fiebre de origen desconocido o síndrome de mala absorción, las manifestaciones extra-intestinales pueden preceder a la afección intestinal, dificultando el diagnóstico.

Análítica.- Es inespecífica y refleja la intensidad de la inflamación. Generalmente hay anemia resultado de hemorragia, inflamación crónica o por déficit de vitamina B₁₂ y folatos. Cuando hay diarrea, se encuentran desequilibrios electrolíticos como hipocaliemia, hipomagnesemia e hipocalcemia. La hipoalbuminemia se produce por mala absorción de aminoácidos, enteropatía perdutora de proteínas o por inflamación crónica. La depleción de sales biliares da grados variables de esteatorrea. En pacientes con esteatosis hepática o colangitis coexistente se produce elevación de enzimas hepáticas (especialmente fosfatasa alcalina). En estadios tardíos se puede presentar amiloidosis. **Biomarcadores.**- El uso de marcadores serológicos para diagnóstico, vigilancia y pronóstico es una práctica bien establecida en padecimientos mediados por el sistema inmune. Al momento actual, se han detectado más de 20 anticuerpos séricos en pacientes con EII, algunos de ellos reactivos contra antígenos propios, es decir, verdaderos autoanticuerpos (Cuadro 3).²⁷

Los anticuerpos contra el citoplasma de los neutrófilos con patrón de inmunofluorescencia perinuclear (p-ANCA) se detectan hasta en un 70% de pacientes con CU y solo en un 10-20% de pacientes con EC. Estos anticuerpos van dirigidos principalmente contra la histona H1, a diferencia de los p-ANCA encontrados en vasculitis primarias donde su blanco antigénico es la mieloperoxidasa²⁸; algunos autores han informado el reconocimiento de antígenos bacterianos por estos anticuerpos²⁹.

Los anticuerpos contra la levadura *Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) se aíslan en el 50-70% de pacientes con EC y solo 6-14% de pacientes con CU; es altamente específico para EC ya que rara vez es expresado en pacientes sin EII (excepción hecha de los familiares de primer grado de pacientes con EC)³⁰ y sus títulos no se modifican con el tratamiento³¹. De manera interesante, no hay anticuerpos contra otras levaduras o antígenos de la dieta, indicando que estos anticuerpos no son secundarios a la permeabilidad intestinal alterada.

Los pacientes con EC tienen anticuerpos que reaccionan contra una porina de membrana de *Escherichia coli* denominada OmpC, y se encuentran hasta en un 50% de los pacientes³². De manera análoga, hay anticuerpos contra la proteína I2 de la *Pseudomonas fluorescens* en el 54% de pacientes con EC y 10% de pacientes con CU.³³

Se han reportado anticuerpos contra antígenos pancreáticos en el 31% de pacientes con EC, 4% de pacientes con CU y 0% en pacientes con pancreatitis, diverticulitis u otras condiciones autoinmunes; la presencia de estos autoanticuerpos se asocia con insuficiencia pancreática, aunque su implicación clínica no es clara³⁴.

La utilidad actual de los biomarcadores radica en diferenciar la EII de los trastornos funcionales como el síndrome de intestino irritable, en distinguir casos confusos entre EC y CU así como en predecir desenlaces quirúrgicos. El valor predictivo positivo de los biomarcadores en colitis

Tabla 2. Principales características de las EII.

Característica	Colitis ulcerativa	Enfermedad de Crohn
Clínica		
•Fiebre	Común	Común
•Dolor abdominal	Variable	Común
•Diarrea	Muy común	Común
•Sangrado rectal	Muy común	Común
•Pérdida de peso	Común	Común
•Desnutrición	Común	Común
•Enfermedad perianal	Ausente	Común
•Masa abdominal	Ausente	Común
•Retardo en crecimiento	Ocasional	Común
Sitio		
•Colon	Exclusivo	2/3 pacientes
•Íleo	Nunca	2/3 pacientes
•Yeyuno	Nunca	Infrecuente
•Estómago	Nunca	Infrecuente
•Esófago	Nunca	Infrecuente
Complicaciones		
•Estenosis	Desconocido	Común
•Fístulas	Ausente	Común
•Megacolon tóxico	Ocasional	Ausente
•Perforación	Desconocido	Poco común
•Cáncer	Común	Poco común
Endoscopia		
•Friabilidad	Muy común	Común
•Úlceras lineales	Ausentes	Común
•Aspecto empedrado	Ausente	Común
•Pesudopólipos	Común	Poco común
•Involucro rectal	Muy común	Común
Radiología		
•Distribución	Contínua	Segmentaria
•Ulceración	Fina, superficial	Profunda (submucosa)
•Fisuras	Ausentes	Comunes
•Fístulas	Raras	Comunes
•Íleo	Dilatado	Estenosado
Laboratorio		
•c-ANCA	70% de pacientes	Ocasional
•Anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Ocasional	>50% de pacientes

Artículos de Revisión

indeterminadas se muestra en el cuadro 4³⁵. Posiblemente los biomarcadores predigan respuesta a tratamiento; en EC se ha informado de mala respuesta al bloqueo del factor de necrosis tumoral en pacientes con p-ANCA positivos y ASCA negativos³⁶.

Endoscopia.-

La sigmoidoscopia se debe realizar en todos los pacientes con diarrea crónica y en los casos de hemorragia rectal. El objetivo es establecer si existe inflamación de la mucosa y determinar la extensión de esta. Frecuentemente se complementa con la colonoscopia flexible.

En la CU se observa pérdida de la vascularización de la mucosa, eritema difuso y friabilidad de la mucosa con exudado de moco, pus y sangre. La afección es uniforme y no se encuentran áreas de mucosa normal entremezcladas; las ulceraciones son poco profundas, generalmente pequeñas, confluentes y siempre asentadas en segmentos de colitis activa (Figura 1). La biopsia rectal o colónica corrobora la inflamación de la mucosa. En casos crónicos la mucosa muestra un aspecto granuloso y formación de pseudopólipos (Figura 2).

En la EC se encuentran ulceraciones aftosas o fisuras longitudinales profundas alternando con áreas de mucosa normal, dando un aspecto de “empedrado” (Figura 3); ocasionalmente se observan pseudopólipos, edema, estenosis y abscesos crípticos. La biopsia colónica confirma la inflamación y permite ver granulomas hasta en el 50% de los especímenes.

Imagenología.- En la CU, el enema de bario pone de manifiesto la extensión de la enfermedad y define otras lesiones asociadas. Inicialmente se observa un llenado incompleto por la inflamación, ulceraciones finas, contornos colónicos irregulares y defectos de llenado polipoides. En estadios crónicos hay acortamiento del intestino, depresión de los ángulos, estrechamiento de la luz y rigidez; el intestino tiene un aspecto simétrico, sin haustras y tubular. Las estenosis son raras y aparecen concéntricas con respecto al lumen intestinal mostrando bordes fusiformes.

Cuadro 4. Valor predictivo positivo (VPP) de los marcadores en colitis indeterminadas.

Biomarcador	VPP	Diagnóstico
ASCA positivo / p-ANCA negativo	67 %	EC
p-ANCA positivo / ASCA negativo	70 %	CU
OmpC positivo	75 %	EC
p-ANCA + / ASCA - / OmpC - / I2 -	83 %	CU

Cuadro 3. Biomarcadores serológicos en EII.

Anticuerpo	Antígeno	Sin EII (%)	EC (%)	CU (%)
ASCA	Anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	5	55-65	5
p-ANCA	Histona H1, antígenos bacterianos	<5	10-25	50-65
Anti-OmpC	Porina de <i>Escherichia coli</i>	<5	38-50	2
Anti-I2	<i>Pseudomonas fluorescens</i>	<5	54	2
Anti-pancreas	Secreciones pancreáticas	<5	30-40	4

En la EC del colon se respeta el recto y hay lesiones salpicadas y ulceraciones en pequeños nódulos irregulares; cuando las ulceraciones confluyen se forman fisuras longitudinales y fistulas transversas limitadas. El engrosamiento y la fibrosis dan lugar a estenosis múltiples. Cuando la EC se localiza en el intestino delgado, la afección del íleon terminal es la más característica con hallazgos similares a los del colon; el involucro de la submucosa produce el aspecto de “empedramiento” de la mucosa. Cuando se compromete el estómago y el duodeno, la radiología muestra rigidez e infiltración de la mucosa simulando un tumor infiltrante. La tomografía computada permite valorar el engrosamiento y la separación de las asas intestinales así como definir la formación de abscesos intra-abdominales

Anatomía patológica.- La reacción inflamatoria de la CU se localiza de manera primaria en la mucosa del colon, con afección rectal en un 95% de los casos; esta inflamación es continua y uniforme, sin áreas intermedias de mucosa normal. Las células superficiales y el epitelio de las criptas y la submucosa presentan infiltración por neutrófilos; la lesión progresa hasta producir pérdida de las células superficiales epiteliales, formando múltiples ulceraciones. Hay pérdida del epitelio de las criptas, desaparición de las células caliciformes y edema de la submucosa. A diferencia de la EC, las capas situadas por debajo de la submucosa no se afectan. En la enfermedad crónica y recidivante se encuentra fibrosis de la submucosa e islotes de mucosa en regeneración que protruyen sobre las áreas denudadas dando un aspecto de pólipo (pseudopólipos inflamatorios). En casos avanzados se encuentra atipia nuclear y celular, esta displasia supone un alto riesgo para el desarrollo de carcinoma colónico.

Por el contrario, la EC se caracteriza por inflamación que abarca todas las capas de la pared intestinal así como al mesenterio y a los ganglios linfáticos regionales. Característicamente hay afección segmentaria, es decir, áreas de mucosa con ulceraciones que penetran la submucosa hasta las capas musculares con formación de canales intramurales (fistulas) alternando con zonas de mucosa normal. Las fisuras lineales siguen el eje mayor del intestino en la base de los pliegues mucosos. La formación de granulomas es típica de la EC, aunque solo se

encuentran en un 30-50% de las piezas. El desarrollo de fístulas es común y generalmente aparecen rodeadas por asas intestinales y tejido inflamatorio. El mesenterio se encuentra engrosado, graso y a menudo se extiende sobre la superficie serosa del intestino en proyecciones digitiformes. En un 30% de los casos hay afección del intestino delgado (generalmente el íleon terminal) sin manifestaciones colónicas; en un 30% solo se afecta el colon y el 40% restante muestran compromiso ileocólico que predomina en el lado derecho; ocasionalmente hay ulceración difusa y extensa del yeyuno e íleon. En un 10% de los casos es imposible diferenciar entre EC y CU.

Diagnóstico diferencial

En el estudio diferencial de las EII hay muchas entidades a tomar en cuenta y el enfoque diagnóstico dependerá en gran medida del tipo de manifestaciones y presentación clínica de cada paciente. En el cuadro 5 se hace una sinopsis de las principales entidades a ser consideradas.

Complicaciones

Colitis Ulcerosa.- La dilatación tóxica del colon (megacolon tóxico) es la forma más grave de afección colónica en CU, se cree que la inflamación sostenida produce daño del tono muscular colónico y lleva a dilatación. Clínicamente hay signos de colitis grave, fiebre, taquicardia, desequilibrio hidroelectrolítico y dolor abdominal; se palpa el colon dilatado y muy doloroso; la diarrea disminuye o cede por la atonía colónica. En las radiografías de abdomen se muestra dilatación colónica (más de 6 cm. de diámetro) con aire en su pared y niveles hidroaéreos. Este cuadro puede ser desencadenado por inhibidores de motilidad intestinal, hipocaliemia o preparados catárticos. Es una verdadera urgencia médica con una mortalidad superior al 30%. La incidencia de carcinoma colónico está incrementada cuando se compara con la población general, y aparentemente guarda relación con la cronicidad y extensión de involucro del colon. El riesgo es acumulativo e inicia a los 10 años de iniciada la CU; en casos de pancolitis, el riesgo de cáncer es de 12% a los 15 años, de 23% a los 20 años y de 42% a los 24 años. Generalmente la presentación es insidiosa, con afección multifocal, infiltrantes y con mayor grado de malignidad. La afección rectal aislada no conlleva mayor riesgo de neoplasia.

Enfermedad de Crohn.- En general, las complicaciones suelen ser locales, secundarias al proceso inflamatorio intestinal y de las estructuras adyacentes.

La obstrucción intestinal aparece en el 20 a 30% de los pacientes a lo largo de la evolución; en estadios iniciales es secundaria a la inflamación aguda y edema asociado, preferentemente en el íleon terminal, mientras que de manera tardía se asocia a las estenosis fijas y fístulas de los segmentos colónicos.

El desarrollo de fístulas es una constante en la EC debido a su carácter inflamatorio transmural. Generalmente se desarrollan entre asas intestinales, aunque pueden fistulizar a piel, vejiga, vagina, retroperitoneo, región perirectal y cavidad abdominal.

El carcinoma de intestino delgado y de colon también se ha



Figura 1. Colitis ulcerativa

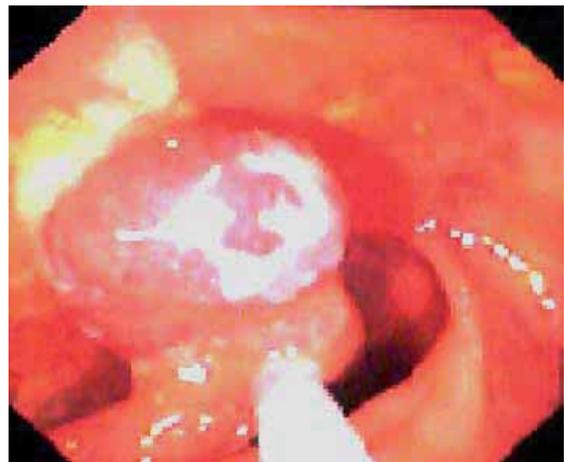


Figura 2. Colitis ulcerativa y pseudopólipo.

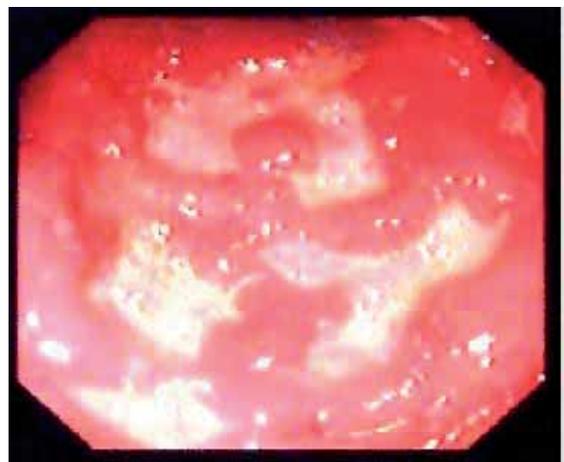


Figura 3. Enfermedad de Crohn y ulceraciones aftosas

Cuadro 5. Diagnóstico diferencial de las EII.

Enfermedad hemorroidal	Colitis infecciosas
Divertículos colónicos	• <i>Entamoeba histolytica</i>
Malformaciones arteriovenosas	• <i>Salmonella</i>
Coloproctitis por radiación	• <i>Shigella</i>
Colitis isquémica	• <i>Yersinia</i>
Trastornos intestinales funcionales	• <i>Campylobacter</i>
Yeyunoileítis ulcerosa no granulomatosa	• <i>Chlamydia</i>
Linfoma abdominal	• <i>Neisseria gonorrhoeae</i>
	• <i>Clostridium difficile</i>
	• <i>Aspergillum</i>
	• <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

asociado a EC; antes se consideraba a ser poco frecuente, actualmente se sabe que es solo discretamente menor a la frecuencia vista en la CU.

En pacientes con larga evolución se puede presentar amiloidosis secundaria (tipo AA) por depósito de proteína amiloide sérica A manifestada por protei-nuria y hepatomegalia.

Cuando hay afección ileal intensa, se desarrolla mala absorción de sales biliares con el consecuente aumento en la capacidad lito-génica de la bilis y esteatorrea.

La formación de abscesos, tanto abdominales como perirrectales, es frecuente en la EC, generalmente asociada a fistulas y fisuras; la tomografía computada es muy útil para su diagnóstico.

La osteoporosis es muy frecuente y está subdiagnosticada en pacientes con EC. Las causas son la enfermedad inflamatoria crónica per se, la deficiente absorción de vitaminas liposolubles y el frecuente uso de esteroides. Aun se desconoce la respuesta de estos pacientes a fármacos anti-resortivos como los bifosfonatos.

Evaluación de la gravedad

Para poder tomar una decisión terapéutica, es indispensable evaluar la gravedad del padecimiento en cada paciente de manera individualizada. En la Cuadro 6³⁷ se presenta un esquema simplificado para evaluar la actividad de la CU.

general, el manejo médico se divide en esquemas terapéuticos para remitir la enfermedad y esquemas enfocados a mantener esta remisión.

La revisión de la farmacocinética y la farmacodinamia de cada uno de los agentes farmacológicos está fuera del alcance de este artículo. Para fines de practicidad, se presentarán los diferentes regímenes recomendados por el Colegio Americano de Gastroenterología en forma esquemática, tanto para CU (Cuadro 7)³⁸ como para EC (Cuadro 8).³⁹

Además de la terapia convencional mencionada previamente, existen nuevas modalidades farmacológicas que están siendo promisorias y merecen ser comentadas.

El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico murino-humano dirigido contra el factor de necrosis tumoral; en EC moderada a grave logra tasas de respuesta del 81% con remisión en el 48% de los pacientes en solo 4 semanas,⁴⁰ la mejoría clínica guarda paralelismo con los parámetros endoscópicos e histológicos.⁴¹ El infliximab también es eficaz en la enfermedad fistulosa, logrando una reducción de más del 50% de las fistulas en el 62% de pacientes con una tasa de curación del 46%, el tiempo medio de respuesta es de dos semanas.⁴² El uso de infliximab en CU parece ser benéfico y tiene un efecto ahorrador de esteroides, aunque aun no hay datos concluyentes.⁴³

Cuadro 6. Evaluación de la actividad clínica en la colitis ulcerativa

Tratamiento médico	Parámetro	Leve	Moderada	Grave
Considerando que tanto la EC como la CU son procesos inflamatorios del tracto digestivo, prácticamente los mismos fármacos son utilizados para ambas entidades; sin embargo, debido a la diferente distribución, extensión y gravedad de cada una de ellas, la forma de administrarlos es diferente. De manera	# de deposiciones al día	< 4	4-6	> 6
	Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)	< 90	90-100	> 100
	Hematocrito (%)	Normal	30-40	< 30
	Pérdida de peso (%)	Ninguno	1-10	> 10
	Temperatura (°C)	Normal	37.2-37.8	> 37.8
	Velocidad de eritrosedimentación (mm/h)	< 20	20-30	> 30
	Albúmina (g/dL)	Normal	3-3.5	< 3

Cuadro 7. Recomendaciones terapéuticas en la colitis ulcerativa.

<p>Colitis ulcerativa distal leve a moderada. Opciones para alcanzar remisión.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Mesalamina oral, 2-4.8 g/día •Olsalazina oral, 1.5-3 g/día •Sulfasalazina oral, 4-6 g/día •Supositorios de mesalamina, 500 mg dos veces al día (proctitis) •Enemas de mesalamina, 1-4 g/día (colitis distal)
<p>Colitis ulcerativa distal leve a moderada. Opciones para mantener remisión.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Mesalamina oral, 1.5-4 g/día •Sulfasalazina oral, 2-4 g/día •Supositorios de mesalamina, 500 mg dos veces al día (proctitis) •Enemas de mesalamina, 2-4 g cada tercer día (colitis distal) •Mesalamina en combinación, oral 1.6 g/día + enemas 4 g dos veces por semana
<p>Colitis ulcerativa extensa leve a moderada. Opciones para alcanzar remisión.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Mesalamina oral, 2-4.8 g/día (primera línea) •Olsalazina oral, 2-3 g/día (primera línea) •Sulfasalazina oral, 4-6 g/día (primera línea) •Prednisona oral, 40-60 mg/día, adicionado a un agente de primera línea •6-mercaptopurina o azatioprina, 1.5-2.5 mg/kg/día, si no hay respuesta a manejo con prednisona y algún agente de primera línea •Parche de nicotina transdérmico, 15-25 mg/día
<p>Colitis ulcerativa extensa leve a moderada. Opciones para mantener remisión.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Mesalamina oral •Sulfasalazina oral, 2-4 g/día •Olsalazina oral •Balzazida oral •El manejo crónico con esteroides no se recomienda •6-mercaptopurina o azatioprina como agentes ahorradores de esteroides o para pacientes refractarios
<p>Colitis ulcerativa grave.</p> <ul style="list-style-type: none"> •Hospitalización •Esteroides intravenosos, hidrocortisona 300 mg/día o metilprednisolona 48 mg/día; mantener manejo por 7 a 10 días •Si no hay mejoría en 7-10 días, administrar ciclosporina A 4 mg/kg/día, considerar referencia para colectomía •El adicionar 6-mercaptopurina o azatioprina incrementa la posibilidad de remisión

El etanercept, una proteína de fusión combinando la porción Fc de la IgG₁ y el receptor p75 para el factor de necrosis tumoral, ha mostrado resultados contradictorios en EC,^{44,45} por lo que no se puede considerar aun una terapia validada para EC. No se ha utilizado en CU.

La talidomida ha resurgido a causa de sus propiedades anti-inflamatorias (especialmente anti-factor de necrosis tumoral). Los pocos estudios que hay en EC han mostrado eficacia tanto en la inducción de remisión como en la reducción de la dosis de esteroides, pudiendo ser útil en la enfermedad fistulosa y en el mantenimiento de la remisión;⁴⁶ desgraciadamente, su uso se limita por la toxicidad y teratogenicidad típicas. Su utilidad en la CU también es

promisoria.⁴⁷

Actualmente se está investigando la utilidad de bloquear otras vías de citocinas, especialmente interleucina-10 y el factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos así como moléculas de adhesión (ICAM-1 e integrina $\alpha 4\beta 7$). Aunque promisoria, la terapia con agentes biológicos modificadores de la respuesta inflamatoria conlleva riesgos; aun no se conoce bien el perfil de eventos adversos de estos fármacos en las EII, pero la extrapolación de su uso en otras enfermedades inflamatorias obliga a una estrecha vigilancia.⁴⁸

Cuadro 8. Esquema de tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Fármaco	Enfermedad luminal			Enfermedad fistulosa
	Inducción de remisión		Mantenimiento	Fístulas activas
	Leve-moderada	Grave		
5-ASA				
•Oral	+	-	+	-
•Tópico	+	-	+	-
Esteroides				
•Oral	+	+	-	-
•Tópico	+	+	-	-
•IV	+	+	-	-
Antibióticos	+	±	±	+
6-MP o AZA	+	+	+	+
Metotrexate	+	±	±	?
Ciclosporina	-	±	-	±
Infliximab	+	+	+	+
NPT	-	+	-	-

Abreviaturas: 5-ASA, ácido 5-aminosalicílico; 6-MP, 6-mercaptopurina; AZA, Azatioprina; NPT, nutrición parenteral total. El manejo tópico se refiere básicamente al uso del medicamento en supositorios o en enema colónico. El infliximab es el primer anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de necrosis tumoral β aprobado para uso en EC.

Tratamiento quirúrgico

La proctocolectomía es un procedimiento que erradica la actividad inflamatoria intestinal en la CU, aunque pueden quedar manifestaciones extra-intestinales residuales⁴⁹. El manejo quirúrgico se requiere hasta en un 25% de los pacientes. Las indicaciones son hemorragia grave, perforación, carcinoma, megacolon tóxico que no mejora en 48-72 horas de manejo médico, displasia intestinal en colonoscopia de vigilancia y en aquellos pacientes con tratamiento refractario que requieren esteroides crónicos en dosis altas para controlar los síntomas. Con las técnicas quirúrgicas actuales, el desenlace y calidad de vida de los pacientes ha mejorado sustancialmente.⁵⁰

Aproximadamente el 50% de los pacientes con EC requerirán al menos un procedimiento quirúrgico en el curso de su evolución. Las indicaciones son los abscesos intra-abdominales, el sangrado masivo, la obstrucción, las estenosis y la enfermedad refractaria a manejo médico. Los pacientes con inflamación activa que no responden a manejo médico o quienes requieren dosis mayores de 15

mg/día de prednisona para controlar sus síntomas pueden alcanzar un alivio espectacular después de escisiones quirúrgicas limitadas, recurriendo la enfermedad a los 5 a 15 años.

Pronóstico

La CU es una enfermedad caracterizada por remisiones y exacerbaciones. La mayoría de los pacientes podrán ser controlados con terapia médica y nunca llegarán a requerir hospitalización o procedimientos quirúrgicos. Los pacientes con un adecuado control médico pueden llevar una vida productiva prácticamente normal.

En la EC, con un apropiado manejo médico y quirúrgico, la mayoría de los pacientes son capaces de vivir con la enfermedad y sus complicaciones y llevar una vida productiva. Un pequeño subgrupo de pacientes mueren a consecuencia directa de la enfermedad.

Bibliografía

- ¹ Rose S, ed. Inflammatory bowel disease. En: *Gastrointestinal and Hepatobiliary Pathophysiology*. Madison, Conn; Fence Creek Publishing 1998:245-57.
- ² Friedman S, Blumberg RS. Inflammatory bowel disease. En: Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL (Ed). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 15th ed. McGraw-Hill, New York, 2001.
- ³ Knigge KL. Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Cornerstone* 2002;4.
- ⁴ Hollander D, Vadheim CM, Brettholz E, et al. Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. A possible etiologic factor. *Ann Intern Med* 1986;105:883-5.
- ⁵ Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988;29:990-6.
- ⁶ Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, et al. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996;312:95-6.
- ⁷ Orholm M, Binder V, Sorensen TI, et al. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:1075-81.
- ⁸ Satsangi J, Jewell DP, Bell JI. The genetics of inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:572-4.
- ⁹ Binder V. Genetic epidemiology in inflammatory bowel disease. *Dig Dis* 1998;16:351-5.
- ¹⁰ Stokkers PC, Reitsma PH, Tytgat GN, et al. HLA-DR and -DQ haplotypes in inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Gut* 1999;45:395-401.
- ¹¹ Kam LY, Targan SR. TNF-alpha antagonists for the treatment of Crohn's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2000;1:615-22.
- ¹² Negoro K, Kinouchi Y, Hiwatahi N, et al. Crohn's disease is associated with novel polymorphisms in the 5'-flanking region of the tumor necrosis factor gene. *Gastroenterology* 1999;117:1062-8.
- ¹³ Carter MJ, di Giovine FS, Jones S, et al. Association of the interleukin 1 receptor antagonist gene with ulcerative colitis in Northern European Caucasians. *Gut* 2001;48:461-7.
- ¹⁴ Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996;379:821-3.
- ¹⁵ The IBD International Genetics Consortium. International collaboration provides convincing linkage replication in complex disease through analysis of a large pooled data set: Crohn disease and chromosome 16. *Am J Hum Genet* 2001;68:1165-71.
- ¹⁶ Bonen DK, Ogura Y, Nicolae DL, et al. Crohn's disease-associated NOD2 variants share a signaling defect in response to lipopolysaccharide and peptidoglycan. *Gastroenterology* 2003;124:140-6.
- ¹⁷ Duerr RH. Update on the genetics of inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:358-67.
- ¹⁸ Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-6.
- ¹⁹ Lesage S, Zouali H, Cezard JP, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002;70:845-57.
- ²⁰ Evans JM, McMahon AD, Murray FE, McDevitt DG, McDonald TM. Non-steroidal anti-inflammatory drugs are associated with admission to hospital for colitis due to inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:619-22.
- ²¹ Lindberg E, Tysk C, Andersson K, Jarnerot G. Smoking and inflammatory bowel disease: a case control study. *Gut* 1988;29:352-7.
- ²² Rath CH, Schultz M, Freitag R, et al. Different subsets of enteric bacteria induce and perpetuate experimental colitis in rats and mice. *Infect Immunol* 2001;69:2277-85.
- ²³ Swidsinski A, Ladhoff A, Pernthaler A, et al. Mucosal flora in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:44-54.
- ²⁴ Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, et al. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. *J Immunol* 1996;157:1261-70.
- ²⁵ Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998;115:182-205.
- ²⁶ Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002;347:417-29.
- ²⁷ Beaven SW, Abreu MT. Biomarkers in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004;20:318-27.
- ²⁸ Eggena M, Targan SR, Iwanczyk L, et al. Phage display cloning and characterization of an immunogenetic marker (perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody) in ulcerative colitis. *J Immunol* 1996;156:4005-11.
- ²⁹ Vecchi M, Sinico A, Bianchi MB, et al. Recognition of bactericidal/permeability-increasing protein by perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive sera from ulcerative colitis patients: prevalence and clinical significance. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1284-8.
- ³⁰ Glas J, Torok HP, Vilsmaier F, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies in patients with inflammatory bowel disease and their first-degree relatives: potential clinical value. *Digestion* 2002;66:173-7.
- ³¹ Teml A, Kratzer V, Schneider B, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies: a stable marker for Crohn's disease during steroid and 5-aminosalicylic acid treatment. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2226-31.
- ³² Cohavy O, Bruckner D, Gordon LK, et al. Colonic bacteria express an ulcerative colitis pANCA-related protein epitope. *Infect Immun* 2000;68:1542-8.
- ³³ Landers CJ, Cohavy O, Misra R, et al. Selected loss of tolerance evidenced by Crohn's disease-associated immune responses to auto- and microbial antigens. *Gastroenterology* 2002;123:689-99.
- ³⁴ Seibold F, Mork H, Tanza S, et al. Pancreatic autoantibodies in Crohn's disease: a family study. *Gut* 1997;40:481-4.
- ³⁵ Joossens S, Colombel JF, Vermeire S, et al. Panel of serologic antibodies in patients with indeterminate colitis. *Gastroenterology* 2003;124:A323.
- ³⁶ Esters N, Vermeire S, Joossens S, et al. Serological markers for prediction of response to anti-tumor necrosis factor treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1458-62.
- ³⁷ McQuaid KR. Diseases of the Colon and Rectum. En: Tierney LM, McPhee SJ, Papadakis MA (Ed). *Current Medical Diagnosis & Treatment*. 40th Ed. Lange Medical Books/McGraw-Hill 2001. New York, USA.
- ³⁸ Katz S. Update in Medical Therapy of Ulcerative Colitis. A Practical Approach. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:397-407.
- ³⁹ Su Ch, Lichtenstein GR. Recent developments in inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am*. 2002;86.
- ⁴⁰ 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.
- ⁴¹ D'Haens G, van Deventer S, van Hogezaand R, et al. Endoscopic and histological healing with infliximab anti-tumor

Artículos de Revisión

necrosis factor antibodies in Crohn's disease: a European multicenter trial. *Gastroenterology* 1999;116:1029-34.

⁴² 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;340:1398-405.

⁴³ Chey WY, Hussain A, Ryan C, et al. Infliximab for refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2373-81.

⁴⁴ D'Haens G, Swijsen C, Norman M, et al. Etanercept (TNF receptor fusion protein, Enbrel) is effective and well tolerated in active refractory Crohn's disease: results of a single center pilot trial. *Gastroenterology* 2001;118:A656.

⁴⁵ Sandborn WJ, Hanauer SB, Katz S, et al. Etanercept for active Crohn's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2001;121:1088-94.

⁴⁶ Ehrenpreis ED, Kane SV, Cohen LB, et al. Thalidomide therapy

for patients with refractory Crohn's disease: an open-label trial. *Gastroenterology* 1999;117:1271-7.

⁴⁷ Kam AL, Vasiliauskas EA, Abreu MT, et al. Open labeled pilot study of thalidomide as a novel therapy for medically resistant ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000;118:A582.

⁴⁸ Amezcua-Guerra LM. Efectos adversos de los agentes biológicos en Artritis Reumatoide. *Rev Mex Reumatol* 2004;19:201-9.

⁴⁹ Weiss A, Mayer L. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. En: Allan R, Rodees J, Hanauer S (Eds). *Inflammatory Bowel Diseases*. 3rd ed. London. Churchill Livingstone 1997:623-32.

⁵⁰ Meagher A. Ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg* 1998;85:800.

CURSOS NOVIEMBRE 2005

CENTRO MEDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

Curso. VII Curso Taller de Metodología de la Investigación
Profesor Titular. Dra. Silvia García
Fecha: 7 - 11 noviembre 2005
Horario: 8:00 - 10:00 H.
Dirigido a: Médicos Residentes
Sitio: Aulas de San Lorenzo
Costo: Sin costo
Inscripciones: Dra. Silvia García, 52 00 50 03 Ext. 14279, 14614

Curso: XXII curso Internacional de Adenomas de Hipófisis
Dr. Ignacio A. Félix Espinoza
Fecha: 21 - 22 noviembre 2005
Horario: 8:00 - 15:30 H.
Dirigido a: Neurólogos, Neurocirujanos, Endocrinólogos, Patólogos, Himagenólogos y Médicos afines.
Reconocimiento: Institucional
Sitio: Auditorio principal
Costo: \$ 300.00
Inscripciones: Dr. Ignacio A. Félix Espinoza, 52 00 50 03 Ext. 14614

Curso. Terapéutica en Oncología Médica
Profesor Titular. E. E. Alejandro Ruíz Cruz
Fecha: 21 - 25 noviembre 2005
Horario: 8:00 - 14:00 H.
Dirigido a: Enfermería
Sitio: Aulas de San Lorenzo
Costo: \$ 150.00
Inscripciones: E. E. Marisol Guevara Juárez. 52 00 50 03 Ext. 14145