

# Enfermedades inflamatorias intestinales

## Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn

### II parte

Dr. [Renato Palma C.](#) y [Raúl Acuña M.](#)

Unidad de Gastroenterología, [Departamento de Medicina Interna](#), Clínica las Condes

**TRATAMIENTO:** Los objetivos del tratamiento de las Enfermedades inflamatorias Intestinales son los siguientes

- a) inducir remisión de la fase aguda.
- b) Mantener esta remisión tratando de prevenir nuevas recaídas.
- c) Cuando hay indicaciones quirúrgicas, elegir el momento y el tipo de operación más adecuado.

Con respecto a los dos primeros objetivos, en este momento contamos con una larga lista de medicamentos que los ensayos clínicos controlados nos han ido mostrando que, siendo estas enfermedades heterogéneas, las distintas drogas tienen distinto grado de eficacia, influyendo en ello especialmente la ubicación, extensión de la enfermedad y la intensidad de la actividad inflamatoria. Ocurre a menudo que la mejor droga a usar como terapia inicial no es necesariamente la mejor para mantener la remisión. Por otro lado, hay que recordar también que las casas farmacéuticas han desarrollado diversas formulaciones de las mismas drogas, con el objeto de optimizar su acción en el sitio afectado. Todo esto debe ser bien conocido por el clínico, así como las reacciones adversas de cada uno de estos medicamentos para poder elegir la mejor opción para su paciente.

Respecto a cómo evaluar la actividad y gravedad de la enfermedad, se han propuesto diversos criterios, tanto clínicos como endoscópicos. Estos índices, si bien son imperfectos, pueden servir de guía al clínico para tomar sus decisiones terapéuticas, y su uso es obligatorio en los ensayos clínicos.

Con respecto a Colitis Ulcerosa, sigue siendo muy utilizada la antigua clasificación de Troulove y Witts (Tabla 1 )

<b>TABLA 1</b> <b>CRITERIOS DE GRAVEDAD DE COLITIS ULCEROSA</b> <b>(Truelove y Witts BMJ 1955; 2: 1041-8)</b>			
	Leve	Moderada	Grave
Nº deposiciones diarias	£4	5	<sup>3</sup> 6
Sangre en deposiciones	±	+	+++
Temperatura ( C°)	Afebril	37-34,4	<sup>3</sup> 37,5
Frec. Cardiaca	<90	.-	>90

Anemia	No	Hb>7,5/100	Hb£7,5/100
V sedimentación mm/h	<20	20-90	³30

1) Esta clasificación distingue 3 categorías, aunque en la práctica clínica es frecuente que muchos enfermos caigan entre una y otra de ellas. Las lesiones macroscópicas de la colitis ulcerosa fácilmente accesibles al endoscopio, en general guardan una buena relación con los índices de actividad clínica. Un grupo asesor de la FDA en los Estados Unidos, ha propuesto la siguiente definición para considerar que la enfermedad ha entrado en remisión: "Ausencia de síntomas inflamatorios tales como diarrea o sangramiento rectal, junto a evidencias de mejoría endoscópica, tales como ausencia de úlceras, de fragilidad y granularidad significativas".

La correlación de las lesiones histológicas con los índices clínicos en cambio no es buena, y de hecho la gran mayoría de los autores no los incluye entre los criterios para definir remisión. Debe recordarse sí que la persistencia de actividad inflamatoria microscópica en presencia de una curación endoscópica significa un mayor riesgo de recaída

Para la Enfermedad de Crohn, el índice más usado es el CDAI, propuesto en 1976 (Tabla 2). Este índice usa criterios clínicos que incorporan 8 variables, cada una de las cuales es multiplicada por un factor, lo que sumado da un puntaje final que va de 0 a 600. Se considera que un puntaje inferior a 150 es equivalente a inactividad clínica, entre 150 y 400 indica enfermedad moderada y sobre 450, enfermedad grave.

<b>TABLA 2</b> <b>ENFERMEDAD DE CROHN. INDICE DE ACTIVIDAD</b> <b>(Best et al. Gastroenterology 1976; 70: 439-44 )</b>	
1. Suma de las deposiciones no formadas en los últimos 6 días	____ x 2=
2. Suma semanal (6 días) de los grados de dolor:	____ x 5=
0 = sin dolor 1 = leve 2 = moderado 3 = severo	
3. Suma semanal (6 días) de los grados de bienestar:	____ x 7=
0 = buen estado de salud 1 = regular 2 = malo 3 = muy malo 4 = intolerable	
4. Otros síntomas asociados - suma de los puntos:	____ x 20=

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Iritis - Uveítis</li> <li>• Eritema nodoso</li> <li>• Pioderma gangrenoso</li> <li>• Aftas bucales</li> <li>• Dolores articulares</li> <li>• Artritis</li> <li>• Fisura anal</li> <li>absceso o fístula</li> <li>• Otras fístulas</li> <li>• Temperatura &gt;37,5</li> </ul>	
5. Ha necesitado calmantes para la diarrea:	_____ x 30=
(Marque 1 en caso positivo)	
6. Resistencia muscular abdominal:	_____ x 10=
0 = No 2 = Dudosa 3 = Sí	
7. Diferencia entre hematocrito real e ideal:	_____ x 6=
M 42 H 47	
8. Peso actual / Peso standard --- 1	_____ x 100= _____
Total =	

A diferencia de lo que ocurre en Colitis Ulcerosa, no existe una buena correlación entre la actividad clínica y la gravedad de las lesiones endoscópicas, por lo que la mayoría de los autores siguen usando sólo el criterio clínico, considerando que existe remisión de la enfermedad cuando el puntaje es inferior a 150.

Se ha validado también un criterio endoscópico para clasificar la Enfermedad de Crohn, criterio que ha sido incorporado en algunos ensayos clínicos, pero cuya complejidad lo hace poco útil en la práctica diaria.

Analizaremos a continuación las características farmacológicas, eficacia clínica, reacciones adversas de los principales agentes usados hoy día para el manejo de estas enfermedades, y más adelante analizaremos los esquemas de tratamiento más recomendados para cada una de ellas y sus variedades clínicas.

**Corticoides.** Los glucocorticoides tienen una acción antiinflamatoria en estas enfermedades mucho mayor que las otras drogas disponibles hasta este momento, observándose en general una rápida y pronta mejoría una vez iniciado el tratamiento. Su efecto se ejerce a través de la activación de un receptor intracelular ampliamente repartido en el organismo. La respuesta antiinflamatoria que se origina a través de este mecanismo es parcialmente conocida, influyendo en ella inhibiciones en el metabolismo de los eicosanoides, inhibición de la función y liberación de ciertas citocinas claves como son IL1 e IL2.

Los glucocorticoides son en este momento la droga de elección para el tratamiento de los ataques moderados a severos, tanto de Colitis Ulcerosa como de Enfermedad de Crohn. Inducen remisión de la crisis aguda en un porcentaje que fluctúa entre el 60 y 90% de los casos. No se recomienda su uso como droga de primera línea en los casos leves a moderados.

Las dosis recomendadas fluctúan entre los 40 a 60 mg diarios de Prednisona (o su equivalente por vía oral), dependiendo de la gravedad y extensión de la enfermedad, dosis que empieza a reducirse en forma gradual cada 7 a 14 días según sea la respuesta, hasta completar un período de 2 a 3 meses. En los casos graves, fulminantes, se debe recurrir a la vía parenteral.

A pesar de estos buenos resultados, porcentajes variables de pacientes que fluctúan entre un 10 y un 40 % responden mal a los corticoides, se hacen refractarios a ellos o se hacen corticodependientes. Las opciones para manejar estas situaciones se analizarán más adelante.

Se han diseñado formulaciones especiales para uso tópico como monoterapia en los casos de colitis distal o como tratamiento asociado a terapia sistémica en las formas más extensas. Enemas de 100 mg de Hidrocortisona, 20 mg de Prednisolona ó 5 mg de Betametasona parecen tener la misma efectividad. En colitis distal leve o moderada inducen remisión de la enfermedad en un período de 4 a 8 semanas en un alto porcentaje. En Chile disponemos de enema de Hidrocortisona (100 mg), que son preparados por Recetario Magistral de Farmacias Ahumada.

Debido a los conocidos efectos colaterales del uso prolongado de los glucocorticoides, en los últimos años se han desarrollado nuevos compuestos que, por un lado, tienen una mayor afinidad por el receptor de glucocorticoides, y por otro lado, una rápida velocidad de biotransformación hepática, lo que les confiere una baja actividad sistémica. Uno de estos compuestos es Budesonide, que ha mostrado una alta selectividad tópica en la mucosa intestinal y muy bajos efectos sistémicos debido a su alto metabolismo hepático. En Europa, en este momento se dispone de dos formulaciones de Budesonide (Entocort de la Casa Astra de Suecia y Budenofalk de la Casa Falk GMDH de Alemania), especialmente diseñados para ser liberados en el íleon terminal. Su indicación precisa es el tratamiento de la ileocolitis de Crohn. En dosis de 9 mg diarios divididos en 3 dosis inducen remisión de la enfermedad al cabo de 8 semanas en un grado semejante al obtenido con las dosis habituales de Prednisona, con una reducción entre un 30 a 50% de los efectos colaterales. La droga puede reemplazar un tratamiento con Prednisolona o su equivalente en cualquier etapa de éste, ahorrando sí el uso de corticoides convencionales.

Otras formulaciones de liberación retardada, pero todavía no disponibles en el comercio, han mostrado también un efecto similar a la Prednisona en Colitis Ulcerosa izquierda y Pancolitis, en tratamientos prolongados de hasta 9 semanas-. También se encuentra disponible en forma de enema de 2 mg con efectos similares a los enemas de 20 mg de Prednisolona. Contrastando con su alta eficacia para inducir remisión, los glucocorticoides no han mostrado ningún resultado significativo como terapia de mantención para prevenir recaídas ni en colitis ulcerosa ni en enfermedad de Crohn, lo que sumado a la alta tasa de efectos colaterales que se ve en los tratamientos crónicos, ha hecho que en este momento no se les considere indicados en el tratamiento crónico preventivo. Una vez inducida la remisión, se debe optar por las opciones terapéuticas que se analizarán más adelante.

Resultados alentadores se han obtenido con dosis de 6 mg diarios de Budesonide por períodos de un año en la prevención de recaída de la Enfermedad de Crohn, pero es necesario todavía mayor información para determinar si este agente tiene un lugar como terapia de mantención en esta enfermedad.

**Aminosalicilatos.** La Sulfasalazina (Azulfidine (R)), introducida en la década de los 40 como tratamiento de la Artritis Reumatoidea demostró tener un efecto favorable en los síntomas intestinales de los enfermos que simultáneamente tenían Colitis Ulcerosa. Desde entonces ocupa un lugar destacado en el armanientario farmacológico para el manejo de las enfermedades inflamatorias intestinales.

Se trata de un compuesto de 2 moléculas: Sulfapiridina y Acido 5-Aminosalicílico (5-AAS), unidos por un enlace azo y que se absorbe escasamente en el intestino delgado. La acción de una azo-reductasa bacteriana en el colon libera ambas moléculas. La Sulfapiridina es rápidamente absorbida. no así el 5-AAS (Mesalamina o Mesalazina) que es el principio activo en las enfermedades inflamatorias. La Sulfapiridina que sólo sirve como transportador del principio activo al sitio deseado, es por otro lado responsable de la gran mayoría de las reacciones adversas observadas con la Sulfazalacina (Tabla 3).

<b>TABLA 3</b>	
<b>EFFECTOS COLATERALES DE LOS AMINOSALICILATOS</b>	
<b>Efectos comunes a todos los Salicilatos</b>	
Fiebre, rush, cefalea	
Enf. inflamatoria hepática	
Exacerbación de la colitis	
Diarrea acuosa (olsalazina)	
<b>Efectos propios de la Sulfasalazina</b>	
Náuseas, vómitos, anorexia	
Mala absorción de folatos	
Neutropenia, agranulocitosis	
Infertilidad masculina	

Un paso importante ha sido el desarrollo por parte de la industria farmacéutica de distintas formulaciones de 5-AAS para ser liberadas en la parte baja del tracto gastrointestinal evitando su absorción en los segmentos mas altos (Tabla 4).

<b>TABLA 4</b>			
<b>AMINOSALICILATOS ORALES DISPONIBLES EN CHILE</b>			
<b>Genérico</b>	<b>Droga y concentración</b>	<b>Mecanismos de liberación</b>	<b>Sitio de liberación</b>
Sulfasalazine-Azaldifina(R)	Sulfapiridina + 5-AAS 500 y 250 mg.	Azo reductasa bacteriana	Colon
Olsalazine-Dipentum(R)	Dimero de 5-AAS 500 mg	Azo reductasa bacteriana	Colon
Mesalazina *Salofalk #Pentasal	5-AAS 250 y 500 mg. 5-AAS 500 mg.	pH dependiente  Liberación regulada	Ileon terminal  Yeyuno-colon
* Disponible también en supositorios y enema # Disponible también en supositorios			

Los mecanismos de acción de esta droga no están bien conocidos y parecen incluir cambios en el metabolismo de los eicosanoides y de los ácidos grasos libres. secuestro de radicales libres y modificación de algunos mediadores de la respuesta inmune.

Sus indicaciones y efectos clínicos en este momento están bastante bien definidos

En Colitis Ulcerosa, los aminosalicilatos son capaces de inducir una remisión de la enfermedad en sus formas leves a moderadas, localizadas o extensas en alrededor del 75% de los casos, en plazos que fluctúan entre 4 a 8 semanas. Las dosis con que se han conseguido estos efectos fluctúan entre los 3 y 6 gr diarios.

Las distintas preparaciones orales de 5-AAS tienen efectos similares a la Sulfasalazina cuando se usan en concentraciones equimoleculares. Hay una curva-dosis respuesta que se inicia con 2 gr al día y que se eleva hasta 4 ó 4,8 gr diarios.

Así mismo, el uso tópico en enemas o supositorios ha demostrado una eficacia superior al 80% en los casos de Proctosigmoiditis leves a moderadas. El beneficio de los salicilatos como medicamentos de mantención para prevenir recaída de la colitis ulcerosa está también francamente establecido.

Esto se observa independientemente si la remisión fue inducida por glucocorticoides o aminosalicilatos. Las dosis óptimas de mantención parecen ser de los 2 a 3 gr diarios. La mayoría de los especialistas piensan que estas terapias deben ser mantenidas indefinidamente.

El tratamiento tópico es también muy eficaz para mantener la remisión en las formas distales en regímenes de uso día por medio o 2 veces por semana.

Una pregunta no bien resuelta es si en los casos moderados a graves, el agregar Aminosalicilatos a los corticoides prescrite una ventaja para inducir la remisión. El uso de Aminosalicilatos en estos pacientes hasta ahora se hace pensando que al disminuir y llegar a suspender los corticoides habrá necesidad de hacer un traspaso a estas drogas como tratamiento de mantención. Después de años de controversia, es posible afirmar hoy día que los Aminosalicilatos son capaces también de inducir remisiones en las formas leves a moderadas de la Enfermedad de Crohn, siempre que se usen en dosis óptimas y se elijan las formulaciones más adecuadas para el sitio afectado por la enfermedad. Las dosis mínimas son de 3 gr diarios e idealmente deben usarse a 4,5 gr al día. La Sulfasalazina y el Dipentum necesitan de la acción bacteriana para su actividad, por lo que sólo tienen indicaciones cuando el compromiso es de colon. Si el compromiso es de yeyuno, el preparado a usar idealmente sería Pentasa (R), ya que es el único preparado que libera 5-AAS en el intestino alto. Para el gran grupo de las formas ileocólicas, todos los preparados cuya liberación es pH-dependiente tendrían en principio la misma utilidad. El uso de preparados tópicos para lesiones rectales no ha mostrado el efecto positivo que han mostrado en colitis ulcerosa.

Todavía es controversial su uso como terapia de mantención cuando ésta ha sido inducida por corticoides o Aminosalicilatos. Dosis superiores a 2 gr sugieren un efecto positivo si se usan precozmente, sin embargo, un reciente trabajo usando 3 gr diarios de Mesalamina por un año, no mostró diferencias significativas a este respecto. En cambio, la Mesalamina parece tener un rol mayor para prevenir las recaídas después de tratamientos quirúrgicos resectivos de la Enfermedad de Crohn

**Inmunomoduladores.** La terapia con agentes inmunomoduladores está hoy día bien

establecida como tratamiento en algunas formas de colitis ulcerosa y Enfermedad de Crohn.

**Azathioprina (AZ) y 6-Mercatopurina (6-MP).** Estas son las 2 drogas inmunorreguladoras más comúnmente usadas en estas enfermedades. La AZ es la prodroga que es convertida en más de un 85% a 6-MP. Esta última a su vez es metabolizada al producto activo final, ácido thioinosínico, un inhibidor de la síntesis de purina. No parece haber diferencias con el empleo de una u otra. Ambas drogas han mostrado resultados muy útiles en pacientes que no responden a los tratamientos habituales con corticoides o que recaen precozmente al suspenderlos, o cuando se trata de reducir sus dosis. En estos últimos casos el uso combinado de corticoides ha permitido reducir la dosis de estos últimos y así disminuir o eliminar sus efectos colaterales.

Así mismo estas drogas han mostrado una alta eficacia para mantener la remisión tanto en colitis ulcerosa como en Enfermedad de Crohn en tratamientos que se han prolongado hasta por 4 años. También parecen tener un mejor efecto que otras terapias convencionales en lograr cierre de fístulas, particularmente en la Enfermedad de Crohn perianal.

Las dosis recomendadas son: Para AZ de 2 a 2,5 mg/kg/día y para 6-MP 1 a 1,5 mg/kg/día.

Una característica importante de ambas drogas es que su efecto clínico se manifiesta en forma completa sólo después de 3 a 4 meses de su uso. Esto debe tenerse muy en cuenta para decidir precozmente su empleo cuando hay sospecha de fracaso de corticoides.

Ambas drogas tienen efectos colaterales indeseables, en los cuales destacan pancreatitis, rash cutáneo, fiebre, hepatitis y depresión medular. La pancreatitis que puede observarse en el 85% de los casos, aproximadamente, en general ocurre al comienzo del tratamiento y se recupera rápidamente una vez suspendido el medicamento. La neutropenia es dosis dependiente y puede aparecer muy tardíamente. Por esta razón se recomienda iniciar los tratamientos con dosis bajas que se van subiendo progresivamente según sea la tolerancia, con controles regulares de hemograma a lo largo del tratamiento.

**Methotrexato.** Este es un inhibidor de la síntesis de DNA que tiene además varias actividades antiinflamatorias e inmunomoduladoras. Su uso está indicado en casos resistentes de colitis ulcerosa o Enfermedad de Crohn o en caso de dependencia a los corticoides. Usada en dosis de 25 mg por vía oral semanalmente, por períodos de 3 meses, muestra un efecto positivo en más de 2/3 de los pacientes. Sin embargo, la posibilidad de llegar a suspender los corticoides sólo se observa en un 50% de los casos. Su utilidad a largo plazo para prevenir recaídas es muy pobre. Tiene efectos colaterales, entre los que se mencionan Fibrosis Hepática, Cirrosis, Neumonitis intersticial y Pancitopenia.

**Ciclosporina.** Esta droga ejerce un rápido efecto antiinflamatorio e inmunomodulador a través de una inhibición de la respuesta mediada por células T y bloqueo de numerosas citoquinas. Ha sido usado en los casos graves o fulminantes de colitis ulcerosa o Enfermedad de Crohn que no respondían a la terapia con corticoides.

En colitis ulcerosa grave o fulminante, su asociación a los corticoides ha mostrado una rápida y espectacular mejoría. evitándose en un alto porcentaje la colectomía de urgencia. Las dosis empleadas son de 4 mg/kg/día oral. Igualmente en Enfermedad de Crohn grave y refractaria a corticoides, su empleo también ha mostrado resultados muy favorables. En la enfermedad fistulosa anorrectal tiene un efecto positivo mayor que otros medicamentos incluido AZ y 6-MP. Sin embargo, su efecto para mantener la remisión de la enfermedad en el corto plazo no es promisorio, por lo que se recomienda en estos casos agregar AZ o 6-MP. Como estas drogas tienen un período de latencia de varios meses, el tratamiento con Ciclosporina debe mantenerse durante todo este período. La droga tiene efectos colaterales

importantes (Tabla 5), entre los que destacan nefropatía crónica, hepatotoxicidad, neuroparesia, convulsiones, trastornos electrolíticos, etc, por lo que su empleo obliga a un estricto control de los niveles plasmáticos y vigilancia de la función renal. Esto hace que la droga sólo pueda ser usada en centros familiarizados con su manejo. Todo esto hace que su espectacular efecto inmediato de salvataje en colitis ulcerosa se vea temperado por los efectos colaterales que ocurren con su uso un poco más prolongado.

**TABLA 5**  
**EDUCACIÓN SANITARIA DE LA**  
**CICLOSPORINA**

Parestesia  
Hipertrofia  
Hipertensión arterial  
Insuficiencia renal  
Náuseas-vómitos  
Cefalea  
Daño hepático  
Hiperplasia gingival  
Convulsiones  
Anafilaxia

**Otros inmunomoduladores.** El mayor conocimiento de los mecanismos Inmunopatogénicos involucrados en estas enfermedades ha ofrecido nuevas terapias, ya sea recurriendo al uso de citoquinas inhibitoras de la inflamación o bloqueando la acción de las citoquinas proinflamatorias.

El más efectivo de estos nuevos agentes es el Infilmax, nombre comercial de los anticuerpos monoclonales contra TNF- $\alpha$ , el cual ha mostrado que en una dosis única de 5 mg/kg es capaz de inducir remisión de la Enfermedad de Crohn en 45% de los pacientes y mejoría clínica en un grupo mayor, independientemente si se usan simultáneamente otras drogas convencionales. El efecto se mantiene por 8 a 12 semanas y nuevas reinfusiones mejoran aún más su efecto.

Infusiones repetidas de 5 mg/kg a las 0,2 y 6 semanas en pacientes con fístulas anales producen cierre total de las fístulas en 46% y cierre del 50% de las fístulas en más del 60% de los pacientes, estableciéndose así que en este momento es el primer agente en demostrar un efecto estadísticamente significativo en el cierre de fístulas de la Enfermedad de Crohn.

La Interleuquina 10 es la citoquina que tiene mayor acción inmunosupresora y antiinflamatoria, y en este momento está siendo ensayada en varios grupos de pacientes con Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa.

**Antibióticos.** Los antibióticos son usados frecuentemente en Enfermedad de Crohn para tratar algunas complicaciones como son los abscesos o pululación bacteriana en el yeyuno. Sin embargo, hay varios estudios controlados que muestran que Metronidazol y Ciprofloxacina, usados aisladamente o combinados, con o sin terapia convencional, son una alternativa útil para inducir remisión de las crisis de esta enfermedad. Su efecto parece ser mejor en caso de colitis o ileocolitis. Las dosis recomendadas son de 1 gr/día por períodos



de 6 a 12 semanas. Los efectos colaterales más frecuentes son molestias dispépticas y reacciones dérmicas. El Metronidazol usado por largo tiempo puede producir una neuropatía periférica de lenta recuperación, por lo que es muy importante el control periódico de estos pacientes.

**Esquemas terapéuticos.** La siguiente información debe entenderse como guía o pauta para ayudar al clínico en su toma de decisiones, pero en cada caso particular la decisión final la hará el buen criterio clínico. Así mismo, si bien los criterios de remisión son estrictos en los estudios clínicos, en la práctica es probable que muchos pacientes se satisfagan con sólo una disminución de los síntomas.

**Colitis ulcerosa.** Para el tratamiento inicial de esta enfermedad, las dos variables que influyen en la elección del esquema terapéutico son la extensión y gravedad de la enfermedad. Un grupo especial lo constituyen los pacientes refractarios a corticoides o dependientes de ellos (Tabla 6).

<b>TABLA 6</b> <b>ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS DE LA COLITIS ULCEROSA ACTIVA</b>			
<b>Condición clínica</b>	<b>Distal</b>	<b>Extensión Colitis Izq.</b>	<b>Pancolitis</b>
Leve/Moderada	Corticoides o *5-AAS tópicos + 5-AAS oral?	Corticoides o 5-AAS tópicos + 5-AAS oral	5-AAS oral + Terapia tópica
Moderada/Grave	Corticoides o *5-AAS tópicos + 5-AAS oral	Corticoides oral + Corticoides o 5-AAS tópicos	Corticoides oral o iv + 5-AAS oral
Fulminante	-----	Corticoides iv + Terapia de sostén Cirugía Ciclosporina?	Corticoides iv + Terapia de sostén Cirugía Ciclosporina?
Refractaria o Córtico dependiente	Dosis y tiempo Intercambio de drogas Comb. oral y tópica AZA/6-MP	AZA/6-MP Cirugía	AZA/6-MP Cirugía
*5-AAS = Se refiere a Sulfasalazina o Mesalazina.			

En las formas más distales y leves (Proctitis), la terapia de elección es el tratamiento tópico, ya sea con corticoides o con derivados 5-AAS, tratamiento que debe mostrar un efecto clínico positivo entre la 2ª y 3ª semana. A partir de este momento se mantiene el tratamiento hasta conseguir la remisión. En los casos de compromiso rectosigmoideo, se puede asociar desde un comienzo preparado 5-AAS por vía oral. Cuando se usan enemas, es importante instruir al enfermo para su uso correcto. Debe usarse ojalá en la noche, en decúbito lateral izquierdo, con las rodillas flectadas y una almohada bajo las caderas, introducir lentamente la solución y mantener esa posición por 20 ó 30' tratando de retener el líquido. Inducida la remisión clínica y endoscópica, la terapia de mantención debe preferir preparados de 5-AAS dos o tres veces por semana. Eventualmente, puede haber pacientes que prefieran la

vía oral. En las formas moderadas y graves, al tratamiento tópico anunciado debe agregarse corticoides o amino salicilatos orales. preferiblemente partiendo con éstos. ya que son los que se usaran una vez inducida la remisión.

En las colitis izquierdas y pancolitis leves a moderadas, las drogas de elección son los aminosalicilatos orales asociados o no terapia tópica. Hay que recordar que las dosis maximas recomendadas con las que se obtienen los mejores efectos, son de 4 a 6 gr diarios de Sulfasalazina y de 4 a 5 gr diarios de 5-AAS. La dosis de 6 gr de Sulfasalazina es mal tolerada por un buen número de pacientes.

La mejoría clínica debe empezar a notarse dentro de las primeras 2 semanas, manteniéndose iguales dosis hasta conseguir remisión endoscópica (8 a 12 semanas). y luego continuar con la dosis de mantención oral (2 a 3 gr de Mesalazina o su equivalente).

Si se trata de pacientes con formas más graves o que no han respondido a los Aminosalicilatos. se recurrirá a los co ticoides (40 a 60 mg diarios de Prednisona o su equivalente) en la forma descrita anteriormente. En estos pacientes conviene, si no se ha hecho, asociar desde el comienzo Aminosalicilatos, ya que éstos serán los medicamentos con los que se continuará el tratamiento una vez inducida la remisión.

Las formas más extensas de colitis ulcerosa pueden presentar un cuadro agudo grave fulminante, en el cual además del síndrome disentérico hay signos generales graves, fiebre, anemia, compromiso del estado general. etc. Estos pacientes se complican a menudo de megacolon tóxico y/o perforación. Requieren hospitalización con administración de corticoides por vía parenteral (100 mg c/8 h de Hidrocortisona o su equivalente) asociado a reposo intestinal y medidas de sosten que incluyen reposición de volumen, antibiótico, corrección de la anemia, etc. Si no hay respuesta favorable después de 48 h, debe procederse a la colectomía total con ileostomía. En nuestro medio, sólo aconsejaríamos usar Ciclosporina cuando otras circunstancias hacen mas riesgosa aún la intervención quirúrgica. Recordemos a este respecto que la colectomía total es tratamiento curativo de esta enfermedad.

Grupos variables de pacientes (10 a 20%), a pesar del uso de esteroides combinados con aminosalicilato, permanecen sintomáticos. Esta condición es la que se conoce como colitis refractaria y puede aparecer en cualquier situación independientemente del grado de extensión de la enfermedad. Dependiendo de esto y de la severidad de los síntomas, estos pacientes pueden recibir o terapia coadyuvante o bien tratamiento quirurgico. Un requisito esencial para optar primero por terapia coadyuvante, es que la intensidad de la sintomatología permita mantener al paciente todavía por un largo período sin amenaza de deterioro general. Esto sólo es posible hacerlo en las formas distales (rectosigmoiditis) independiente de su intensidad, y en las formas lilas extensas (colitis izquierda y pancolitis) leves a moderadas.

AZ o 6-MP son en este momento las drogas más eficaces para enfrentar esta situación. Debe iniciarse el tratamiento con dosis bajas para ir subiendo hasta llegar a las dosis óptimas con controles hematológicos y clínicos frecuentes. Las dosis óptimas deben mantenerse al menos 3 meses antes de intentar reducir los corticoides, y 6 meses antes de considerar fracasado el tratamiento.

Si el tratamiento logra inducir remisión. AZ o 6-MP son las drogas de mantención. No hay consenso sobre el tiempo en el cual se pueden mantener estos medicamentos en esta situación, pero 2 a 3 años parece un plazo aceptable.

Si al cabo de 6 meses con estos inmunomoduladores, el paciente continúa sintomático, se

puede intentar todavía otras terapias como son antibioticos o Metothrexato. siempre que la intensidad de los síntomas permitan seguir esperando, en caso contrario debe procederse al tratamiento quirúrgico. Sólo excepcionalmente, las formas más distales (rectosigmoiditis), pueden requerir tratamiento quirúrgico. Cuando esto ocurre, generalmente se debe a una complicación como hemorragia o perforación, o bien a extensión de la enfermedad.

Otras categorías de pacientes son aquellas colitis ulcerosas crónicas que sólo logran mantenerse en remision con corticoides. reapareciendo la sintomatología cada vez que la dosis se reduce bajo cierto nivel, o se suspenden. Esta condición, conocida como corticodependencia, tiene como la mejor alternativa el uso de AZ o 6-MP, los cuales permiten ahorrar corticoides o definitivamente suspender; de no lograrse ninguno de estos objetivos nuevamente debe considerarse el tratamiento quirúrgico.

**Enfermedad de Crohn.** Independientemente de la ubicación (ileitis, leocolitis o colitis), los casos leves a moderados deben recibir aminosalicilatos, eligiendo las formulaciones mas adecuadas al sitio afectado (Tabla 7); ya sea que se usa Sulfasalazina o Mesalazina, el tratamiento se inicia con dosis bajas para llegar progresivamente a las dosis óptimas (4 a 6 gr de Sulfasalazina o 4 a 5 gr de Mesalazina). Los efectos positivos se observan al cabo de 2 ó 4 semanas. Si esta terapia no muestra resultados positivos, se pueden agregar antibióticos (Ciprofloxacino o Metronidazol) tratamiento que deba mantenerse por 2 a 3 meses. Los pacientes con formas clínicas más severas o que no mejoraron con el esquema anterior, requieren corticoides en las mismas dosis y esquemas descritos para colitis ulcerosa. Los pacientes más graves igualmente requieren hospitalización, terapia de sostén que incluye alimentación parenteral o enteral con dieta elemental.

<b>TABLA 7</b> <b>ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS DE LA ENFERMEDAD</b> <b>DE CROHN ACTIVA</b> <b>(Ileitis-Ileocolitis-Colitis)</b>	
Condición clínica	
Leve/Moderada	- 5-AAS oral - Metronidazol-Ciprofloxacino - Corticoides
Moderada/Grave	- Corticoides oral o iv - APT o Enteral
Refractaria o corticodependiente	- AZA o 6-MP - APT o Enteral - Ac Anti TNF- ALfa - Metothrexate - Ciclosporina

Dado que el tratamiento quirúrgico no es curativo en esta enfermedad, siempre se debe preferir el tratamiento médico coadyuvante en los casos de resistencia o dependencia a los corticoides. Al igual que en colitis ulcerosa, la droga de elección en estos casos son AZ o 6-MP. Otra alternativa en este grupo particular de pacientes es el reposo intestinal. recurriendo a alimentación parenteral o enteral con dietas elementales. Ambas formas de nutrición parecen tener la misma capacidad de ayudar a la inducción de la remisión clínica.

Una tercera alternativa es el uso de Metothrexate o Ciclosporina. El primero se usa en forma intramuscular, partiendo con 7.5 mg una vez por semana, para subir hasta 25 mg semanales, manteniendo fijas las dosis de corticoides por lo menos durante 2 meses. La Ciclosporina se usa en dosis de 4 mg por kilo de peso, tiene un efecto muy rápido, pero,

como se señaló anteriormente, la tasa de recaída apenas se suspende es muy alta, lo que obliga a asociarla a otros inmunomoduladores por un período de 3 a 4 meses para eventualmente, seguir con estos últimos.

Su empleo debe entonces pesar los riesgos y beneficios, y en todo caso debe ser usada sólo en centros familiarizados con su uso.

Una alternativa disponible hoy día es la infusión de anticuerpos monoclonales contra TNF- $\alpha$ . que ya ha sido aprobado) en USA para las formas graves o refractarias de Enfermedad de Crohn con resultados altamente promisorios. Su gran limitante en este momento es su altísimo costo.

Alrededor de un 30% de los enfermos con Enfermedad de Crohn presentan. en algún momento de su evolución, enfermedad perianal con formación de abscesos y fístulas, lo que plantea una gran dificultad terapéutica, ya que habitualmente no responden a las terapias convencionales con corticoides o derivados 5-AAS. En estos casos, las alternativas a las cuales se recurre más frecuentemente son:

- a) Metronidazol en dosis de 10 a 20 mg/kg de peso al día, tratamiento que debe mantenerse varios meses.  
Como se dijo anteriormente, obliga a una estrecha vigilancia por la posible aparición de polineuropatía periférica.
- b) Inmunomoduladores como AZ o 6-MP en las dosis ya descritas anteriormente, y,
- e) Los anticuerpos anti TNF  $\alpha$  parecen ofrecer en este momento la mejor opción en los casos de patología perianal severa.

En cuanto al tratamiento de mantención en la Enfermedad de Crohn, los derivados 5-AAS parecen tener una eficacia menor que en Colitis Ulcerosa. sin embargo, numerosos autores recomiendan su uso cuando la remisión clínica ha sido obtenida por corticoides o derivados 5 AAS. Una mejor opción es AZ o 6-MP especialmente si la remisión clínica fue inducida por estos agentes (Tabla 8).

<b>TABLA 8 TERAPIA DE MANTENCIÓN</b>		
	<b>Remisión farmacológica</b>	<b>Remisión quirúrgica</b>
Colitis Ulcerosa	- 5-AAS - AZA-6-MP	-.-
<i>Enf. de Crohn</i>	- 5-AAS - AZA-6-MP	Metronidazol AZA-6-MP

Cuando la remisión ha sido inducida por cirugía resectiva, hay consenso en que debe iniciarse inmediatamente un tratamiento precoz dirigido a prevenir o retardar la reaparición de la enfermedad. Las drogas que hasta este momento han mostrado grados variables de eficacia a este respecto son:

**Indicaciones quirúrgicas en colitis ulcerosa.** En el curso de la evolución de la enfermedad entre un 20 a un 25% de los pacientes deberán ser sometidos a algún procedimiento quirúrgico. La panproctocolectomía es curativa, ya que esta enfermedad compromete exclusivamente el intestino grueso.

Las principales indicaciones para el tratamiento quirúrgico son:

1. Enfermedad refractaria del tratamiento médico, particularmente si es dependiente del uso de esteroides, dado los efectos secundarios del uso crónico de este tipo de fármacos.  
Megacolon tóxico. Ocurre en el 5% de los pacientes y se caracteriza por una dilatación aguda alcanzando a nivel de colon transversal un diámetro mayor de dos cuerpos vertebrales lumbares en la radiografía de abdomen simple, con pérdida de haustras, asociado a gran compromiso del estado general e intoxicación. Frente a esta complicación, la indicación quirúrgica no debe dilatarse más allá de 48 h desde el momento del comienzo de los síntomas y del tratamiento médico, ya que la mortalidad de la colectomía de urgencia, pasado estos plazos, aumenta en forma significativa.
2. Intolerancia a la terapia.
3. Riesgo de malignización. Después de 8 a 10 años de evolución de la enfermedad se estima que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de colon. Entre 10 a 20 años un 0,5% de los pacientes pueden desarrollarlo, porcentaje que aumenta al 1% entre 20 a 40 años de evolución de la enfermedad y hasta casi 25 a 30% con más de 40 años de evolución de la enfermedad.

En este sentido, se recomienda que cualquier enfermo con más de 10 años de evolución debe someterse a controles de colonoscopia y biopsia seriada en búsqueda de displasia, lo que es un argumento que inclina en favor de una terapia quirúrgica.

5. Hemorragia masiva: Es una infrecuente complicación que eventualmente requiere tratamiento quirúrgico para su resolución. Es de rara ocurrencia en ausencia de megacolon tóxico, pero hay casos descritos.

Con respecto a las técnicas quirúrgicas, se pueden resumir en:

- 1) Ileostomía definitiva, en lo posible continente.
- 2) Anastomosis ileoanal, con reservorio ileal.
- 3) Anastomosis ileorrectal con reservorio ileal.

En el caso de esta última técnica, se conserva un trozo de recto, lo que implica controles del muñón rectal periódico. Debe considerarse que las reconstituciones ileoanales o ileorrectales pueden ser complicadas de inflamación del reservorio, que se denomina "pauchitis" (reservoritis). La calidad de vida mejora, sin embargo, pueden existir 5 a 6 evacuaciones al día.

**Indicaciones quirúrgicas en enfermedad de Crohn.** El 70% de los enfermos requieren de cirugía durante la evolución de su enfermedad. El hábito de fumar incrementa claramente el riesgo de ser sometido a cirugía. Dependiendo de la forma clínica de la enfermedad es la frecuencia de indicaciones quirúrgicas. Por ejemplo, en la forma ileocólica, que es la más corriente, el 80 al 90% de los individuos debe ser sometido a cirugía en algún momento de la evolución de su enfermedad, dada la formación de fístulas o de abscesos. En caso de enfermedad de Crohn exclusiva en intestino delgado es la estenosis, la que lleva a la cirugía y en la enfermedad de Crohn de intestino grueso, la estenosis y fundamentalmente la patología anorrectal (perineal) se acompaña de fístulas y abscesos de muy difícil manejo, con alta tendencia a la recurrencia

Podemos resumir las indicaciones de cirugía de enfermedad de Crohn en los siguientes puntos:

- 1) Estenosis u obstrucción.
- 2) Fístulas a la piel, vagina o vejiga.
- 3) Fístulas perianales y abscesos perianales.
- 4) Abscesos intraabdominales, dilatación tóxica de colon o perforación.
- 5) Hemorragia severa.

El tipo de técnica quirúrgica a emplear puede incluir resección, plastia de las estrecheces, drenaje de abscesos, etc.

La recurrencia después de cirugía de estos enfermos es muy alta, estimándose entre 50 a 75% después de 5 años de evolución. Por esta razón se recomienda instalar, precozmente, alguno de los esquemas terapéuticos descritos anteriormente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Truelove SC, Witts 12. Cortisone in ulcerative colitis: final report of a therapeutic trial. *BMJ* 1955; 2:1041-8.
2. Fredd S. Standards for approval of new drugs for IBD. *Inflamm Bowel Dis* 1995; 1:284-94.
3. Hodgson HJF, Mazlam MZ. Assessment of drug Therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1991; 5: 555-84.
4. Riley S.A. Mani V, Goodman MJ et al. Microscopic activity in ulcerative colitis: What does it mean? *Gut* 1991; 32: 174-8.
5. Best WR, Beckel JM, Singleton JW et al. Development of a Crohn's disease activity index. *National Cooperative Crohn's Disease Study Group. Gastroenterology* 1976; 70: 439-44.
6. Modigliani R. Endoscopic management of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 553-65.
7. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: A prospective multicentric study. *Gut* 1989; 32: 983-9.
8. Zimmerman MJ, Jewel DP. Cytokines and mechanisms of action of glucocorticoids and aminosalicylates in the treatment of ulcerative colitis and Crohn's Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 93-8.
9. Brattsand R, Linden M. Cytokine modulation by glucocorticoids: Mechanisms and actions in cellular studies.

*Aliment Pharmacol Ther* 1996; 10: 81-92.

10. Baron JH, Connel AN, Kanaghinis TG et al. Outpatient treatment of ulcerative colitis. *BMJ* 1967; 2: 441-3.

11. Powell-Tuck J, Brown RL, Lennard Jones JE. A comparison of oral prednisolone given as single or multiple dose for active proctocolitis *Scand. J Gastroenterol* 1978; 13: 833-7.

12. Summers RW, Switz DM, Sessions JT Jr et al. National Cooperative Crohn's Disease Study. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-69.

13. Malchow H, ewe K, Brandes JW et al. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS). Results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984; 86: 249-66.

14. Hanauer SB. Drug therapy: Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 841-8.

15. Meyers S, Janowitz HD. Systemic corticosteroid therapy of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985; 89: 1189-99.

16. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal corticosteroids versus alternative treatment in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut* 1997; 40: 775-8.

17. Campieri M, Ferguson A, Doe W et al. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. *Gut* 1997; 41: 209-14.

18. Bar-Meir S, Chowers Y, Lavy A et al. Budesonide versus prednisone in the treatment of active Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 835-40.

19. Thomsen OO, Cortot A, Jewell DP et al. A comparison of budesonide and mesalamine for active Crohn's disease. A 16 week international randomized double blind multicentre study. *N Engl J Med* 1998; 339: 370-4.

20. Löfberg R, Danielsson A, Suhr O et al. Oral Budesonide versus Prednisolone in patients with active extensive and left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996; 110: 713-8.

21. Danielsson A, Hellers G, Lyneras E et al. A controlled randomized trial of budesonide versus prednisolone retention enemas in active distal ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterology* 1987; 22: 987.

22. Sachar DB. Maintenance therapy in ulcerative colitis and Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 117-22.

23. Löfberg R, Rutgeerts P, Malchow A et al. Budesonide prolongs time to relapse in ileal and ileocaecal Crohn's disease. A placebo controlled one year study. *Gut* 1996; 39: 82-6.

24. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulfasalazine Revisited: A meta-analysis of 5-Aminosalicylic Acid in the treatment of ulcerative Colitis. *Ann Int Med* 1993; 118: 540-9.

25. Sutherland LR, Roth DE, Beek PL. Alternatives to sulfasalazine: A meta-analysis of 5-ASA in the treatment of ulcerative colitis. *Inflam Bowel dis* 1997; 3: 65-78.

26. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL et al. And the Pentasa Crohn's Disease Study Group. Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16 weeks trial. *Gastroenterology* 1993; 104:193-301.

27. Brynskor J, Norby Rasmussen S. Clinical pharmacology: development of new forms of treatment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31 (Suppl 216): 175-80.

28. Campieri M, Gionchetti P, Belluzzi A et al. Optimum dosage of 5-Aminosalicylic acid as rectal enemas in patients with active ulcerative colitis. *Gut* 1991; 32: 929-31.

29. Sahmoud T, Mary JY. Mesalazine as a maintenance treatment in Crohn's disease: is it the long awaited solution? *Gut* 1997; 40: 284-5.

30. De Franchis R, Omodei P, Ranzi T et al. Controlled trial of oral 5-aminosalicylic acid for the prevention of early relapse in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 845-52.

31. Camma C, Giunta M, Rosselli M et al. Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease. A meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997; 113: 1465-73.

32. Pearson DC, May GR, Fick GH et al. Azathioprine and 6-PM in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann Int Med* 1995; 122: 132-42.

33. Dansborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: Azathioprine and Methotrexate. *Am J Gastroenterology* 1996; 91: 423-33.

34. Gerage J, Present DH, Pou R et al. The long term outcome of ulcerative colitis treated with 6-Mercaptopurine. *Am J Gastroenterology* 1996; 91: 1711-4.

35. Kozarek PA, Patterson DJ, Gelfand MD et al. Methotrexate induces clinical and histological remissions in patients with refractory inflammatory bowel disease. *Am Intern Med* 1989; 110: 353-6.

36. Lemann M, de la Valussine F, Vouhnik Y et al. Intravenous cyclosporine for refractory attacks of Crohn's disease: long-term follow up of patients. *Gastroenterology* 1998; 114: A 1020.



37. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth AA et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330:1841-5.
38. Targan SR, Hanauer SB, van Derventer SJH et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1092.
39. Present DH, Mayer L, Vanderventer SJH et al. Anti TNF alpha chimeric antibody (cA2) is effective in the treatment of the fistula of Crohn's disease: a multicenter randomized double blind placebo controlled study. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: A1746.
40. Prantera C, Zannoni F, Scribano ML et al. An antibiotic regime for the treatment of active Crohn's disease: a randomized controlled clinical trial of metronidazole plus ciprofloxacin. *Am J Gastroenterology* 1996; 91: 328-32.
41. Colombel JF, Leman M, Cassagnon M et al. Ciprofloxacin versus mesalazine in the treatment of active Crohn's disease. *Gut* 1996, 39 (suppl 3) : A 188.
42. Lewis DJ, Fisher RL. Nutrition Support In inflammatory bowel disease. *Med Clin North Am* 1994; 78: 1443-56.
43. Runkel N, Buhr HJ. Surgical therapy in ulcerative colitis with special reference to restorative proctocolectomy. In: *Innovative Concepts in Inflammatory Bowel Diseases*. Falk Symposium 105 Edited by Emmrich J, Liebe S and Stange EF. Kluwer Academic Publishers 1998; 339- 50.
44. López F et al. Evolución alejada de los pacientes sometidos a un reservorio ileal por colitis ulcerosa. *Gastroenterología Latinoamericana* 1999; 10:327.
45. Hopt UT, Adam U, Surgical therapy of Crohn's disease. In: *Innovative Concepts in Inflammatory Bowel Diseases*. Falk Symposium 105 Edited by Emmrich J. Liebe S and Stange EF. Kluwer Academic Publishers 1998; 333-8.