

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES: COLITIS ULCEROSA Y ENFERMEDAD DE CROHN

PARTE 2: Tratamiento

DR. RENATO PALMA C.
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA.
CLÍNICA LAS CONDES.
renato.palma@mi.cl

DR. RODRIGO QUERA P.
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA.
CLÍNICA LAS CONDES.

RESUMEN

Las EII se están diagnosticando cada vez con mayor frecuencia en nuestro medio. Son enfermedades de curso crónico que generan una alta morbilidad, ausentismo laboral, hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas; todo ello afecta seriamente la calidad de vida de los pacientes, lo que, sumado al alto costo de algunos medicamentos en nuestro medio, conspira contra la adherencia al tratamiento. Este es complejo: a menudo requiere cambio de drogas y ajuste de dosis a las condiciones particulares de cada paciente. El objetivo del presente trabajo es entregar información que ayude al mejor manejo terapéutico de estos enfermos.

Se describen los principios generales que guían el tratamiento, los principales fármacos empleados, y finalmente, se dan algunas guías para el manejo de las diversas categorías de pacientes. Se insiste en la estrecha colaboración que debe existir entre el Cirujano y el Gastroenterólogo para obtener los mejores resultados.

SUMMARY

The inflammatory bowel disease had been more frequently diagnosed. There are chronic diseases that produce high morbidity, work absenteeism, hospitalizations and surgery, affecting in the life quality patients. Also the high costs of medicaments conspire with the treatment adherence. This is a serious matter because requires a change of drugs and adjustment to the particular conditions of each patient.

The aim of the present article is give information to help for a better therapeutic management in this patients.

Describes the general principles of treatment, the main pharmacos used, and finally it gives guides for management in the different patients categories.

The authors insist in the importance of a narrow collaboration between the gastroenterologist and the surgeon, for best results.

Key words: Inflammatory bowel disease, crohn's disease and ulcerative colitis / treatment.

INTRODUCCIÓN

Estas enfermedades, como se ha visto anteriormente, tienen un curso crónico y evolucionan con frecuentes recaídas, por lo cual el tratamiento médico debe ser considerado de por vida o hasta el momento de la cirugía en pacientes con colitis ulcerosa. El tratamiento farmacológico es complejo, ya que a menudo requiere cambios del esquema terapéutico según la evolución de cada caso individual, y además, muchas de estas drogas tienen efectos colaterales importantes que es necesario conocer antes de decidir su aplicación.

El objeto de esta publicación es entregar información necesaria de tal forma de optimizar el manejo farmacológico de estos complejos pacientes y contribuir así a su mejor calidad de vida.

Para la toma de muchas decisiones terapéuticas, todavía falta evidencia sólida. Por esta razón, esta revisión se basa en forma importante en opiniones de consenso y revisiones hechas por expertos.

En la primera parte se entregan los principios generales que guían este tratamiento. A continuación se describen las drogas actualmente recomendadas para su uso, sus indicaciones, dosis y efectos colaterales. Finalmente, se entregan algunas guías de tratamiento de acuerdo a la categorización de cada caso particular.

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

A. Inducir remisión de la fase aguda. Para ello contamos hoy día con una variada gama de opciones farmacológicas, cuyas indicaciones están determinadas por la ubicación, extensión de la enfermedad y la gravedad del cuadro clínico. Por lo tanto, el diagnóstico implica que deben realizarse evaluaciones clínicas, exámenes y procedimientos para categorizar a cada enfermo en particular.

Los criterios de remisión son un tanto diferentes para la Enfermedad de Crohn (EC) y Colitis Ulcerosa (CU).

Para la Enfermedad de Crohn, se consideran en remisión aquellos pacientes que están asintomáticos o sin secuelas inflamatorias e incluye aquéllos que respondieron al tratamiento médico o a resecciones quirúrgicas. En las publicaciones que se refieren a ensayos terapéuticos, se utiliza como criterio de remisión un índice CDAI igual o menor a 150. Sin embargo, en la práctica clínica este índice es complejo de utilizar y es preferible guiarse por los criterios clínicos propuestos por la Asociación Americana de Gastroenterología, descritos en la primera parte.

Dado que no hay una buena correlación entre las lesiones endoscópicas y las manifestaciones clínicas, en general, no se recomienda el uso rutinario de endoscopías para establecer el diagnóstico de remisión. En el caso de Colitis Ulcerosa, se exige la mejoría clínica (ausencia de diarrea, sangrado, síntomas generales y manifestaciones extradigestivas) y endoscópica. Debe recordarse que la mejoría endoscópica sólo se obtiene después de varias semanas de iniciada la mejoría clínica.

B. Obtenida la remisión de la crisis, el 2º objetivo es mantener al enfermo en remisión clínica, disminuyendo la frecuencia el riesgo de recaídas. Está ampliamente demostrado que la no adherencia al tratamiento, la supresión de éste o el empleo de un esquema terapéutico inadecuado, aumentan significativamente la probabilidad de recaída. La mejor droga para inducir remisión, no siempre es la mejor para mantenerla y vice-versa.

En esta etapa del tratamiento, es importante considerar los siguientes factores de riesgo:

El uso de AINES es capaz de inducir reactivación en ambas enfermedades. El consumo de cigarrillo aumenta significativamente el riesgo de recaída en la enfermedad de Crohn, no así en la Colitis Ulcerosa. Infecciones intestinales intercurrentes, incluida la diarrea asociada a antibióticos, e infección por Citomegalovirus pueden reactivar la enfermedad. Esta última complicación es especialmente importante tenerla presente frente a las crisis graves de Colitis Ulcerosa.

C. El mejor momento para la indicación quirúrgica, así como el tipo de operación, son otros de los temas importantes del tratamiento. Alrededor de un 30% de los pacientes con Colitis Ulcerosa y un 70 a 80% de los pacientes con Enfermedad de Crohn requieren tratamiento quirúrgico en el curso de la enfermedad.

La cirugía forma parte del tratamiento, por lo tanto, no deben prolongarse terapias inefectivas para "evitar la cirugía", cuando ésta puede ser el método más directo, seguro y eficaz para restaurar el bienestar del paciente.

Una estrecha colaboración entre el Gastroenterólogo y el Cirujano, tomando en cuenta los puntos de vista del paciente, es la conducta que hace más exitoso el tratamiento quirúrgico.

D. Estos pacientes, en especial los pacientes con Enfermedad de Crohn, frecuentemente presentan déficit nutricionales, como consecuencia de la extensión de la enfermedad, fistulas externas, resecciones, inapetencia, etc, por lo que el adecuado aporte calórico proteico y de minerales y vitaminas es un pilar esencial del tratamiento. Además, está muy bien demostrado que en ambas enfermedades, el uso de dietas elementales o nutrición parenteral total, son importantes coadyuvantes del tratamiento médico y contribuyen significativamente a la mejoría clínica.

E. El riesgo de Trombosis Arterial o Venosa, es una complicación que debe tenerse siempre presente. Este riesgo es inherente a la enfermedad y está relacionado con el grado de actividad de ésta. Por esta razón, se recomienda en los pacientes hospitalizados por crisis graves, hacer tratamiento profiláctico, sea con el uso de Heparina convencional o Heparina de bajo peso molecular. Estas drogas no parecen aumentar el riesgo de hemorragia. Algunos autores han planteado que ellas incluso podrían tener un efecto beneficioso sobre el curso de la inflamación al impedir el desarrollo de microtrombosis a nivel de la pared intestinal.

F. Finalmente, la condición de enfermos crónicos, con importante desmedro de su calidad de vida, hace a estos pacientes muy vulnerables a desarrollar problemas de orden psico-social, que pueden perturbar la adherencia al tratamiento y empeorar aún más su calidad de vida. La ayuda de especialistas, psicoterapeuta y grupos de autoayuda, pueden ser de gran utilidad.

DROGAS ACTUALMENTE EN USO

Aminosalicilatos

La Sulfasalazina es un compuesto de dos moléculas: Sulfapiridina, que actúa como vehículo y Ácido 5Aminosalicílico (5-ASA o Mesalazina) que es la droga activa. Ambas moléculas están unidas por un enlace AZO, el cuál sólo es roto por una azorreductasa bacteriana en el íleon terminal y colon, liberándose el grupo activo en las zonas afectadas. En dosis de 4 a 6 gr diarios, induce remisión clínica en alrededor del 70% de los casos leves de Enfermedad de Crohn (particularmente colitis) y Colitis Ulcerosa, en plazos que fluctúan entre 6 y 12 semanas.

Su empleo tiene dos limitantes: Las dosis requeridas producen intolerancia gástrica importante en alrededor del 30% de los pacientes, lo que a veces obliga a suspender el tratamiento (Tabla 1). Se recomienda usar dosis gradualmente crecientes y administrar el medicamento con las comidas. El grupo sulfa, que se absorbe rápidamente, es responsable de frecuentes reacciones alérgicas, que es otra limitante para el uso de esta droga. Con menor frecuencia se produce depresión medular (leucopenia, agranulocitosis, trombocitopenia). Otro efecto colateral del grupo sulfa es una alteración reversible de la morfología y movilidad de los espermatozoides. Así mismo, esta droga parece modificar el metabolismo de los folatos, por lo cual se recomienda su aporte regular en forma coadyuvante. La tolerancia de esta droga se ha mejorado reemplazando el grupo sulfa por otros compuestos unidos por enlace AZO, como son la Olzalazina y Balzalazide, o bien con formulaciones de 5-ASA, que permiten su liberación en el yeyuno alto o en el íleon terminal.

La Mesalazina (5-ASA), en dosis de 4 gr diarios, también ha demostrado ser capaz de inducir remisión en casos leves de Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn en períodos que fluctúan entre 6 y 12 semanas. La tolerancia gástrica de estos preparados es mucho mejor, pero pueden todavía generar con una baja frecuencia, problemas de hipersensibilidad (neumonitis, nefritis intersticial). Ambas drogas pueden ser usadas sin restricciones durante el embarazo y la lactancia.

Estas drogas han demostrado un efecto positivo como terapia de mantención en Colitis Ulcerosa, una vez inducida la remisión, ya sea por corticoides o aminosalicilatos. La dosis corrientemente usada es de 2

a 3 gr diarios. Su eficacia para prevenir recaídas de Enfermedad de Crohn es escasa o nula.

La Mesalazina también viene en forma de enemas y supositorios. Los enemas pueden alcanzar hasta cerca del ángulo esplénico del colon, por lo que estas formulaciones son las drogas de primera línea en Colitis Ulcerosa distal (rectitis y rectosigmoiditis) de formas leve a moderada. Las dosis recomendadas de supositorio es de 1 a 2 gr en el día, y para los enemas de 4 gr una vez al día. Debe instruirse al paciente para que los enemas se coloquen en la noche, recostados sobre el lado izquierdo, con una almohada bajo la cadera izquierda y manteniendo esa posición por unos 30 min. Este tratamiento se debe mantener por plazos no inferiores a 3 ó 4 semanas. Como tratamiento de mantención en colitis distal, también se recomienda su uso cada 48 ó 72 horas.

Corticoides

Gracias a su acción antiinflamatoria, los corticoides son un arma de gran utilidad en estas enfermedades. Su indicación es el tratamiento de las crisis moderadas y graves de Colitis Ulcerosa o Enfermedad de Crohn, y los casos leves que no han respondido a los Aminosalicilatos. En Estados Unidos se recomienda como dosis inicial 40 a 60 mg de Prednisona oral, de acuerdo con la gravedad de cada caso. En Europa está más difundido el empleo de Prednisolona en dosis de inicial 0.75 a 1 mg/kilo de peso diario. Ambas drogas tienen el mismo resultado, con un 80% de respuesta en casos leves y moderados. En general, después de un período de 2 a 4 semanas, se obtiene el alivio de la sintomatología clínica y las dosis se reducen en forma gradual: Inicialmente, de 5 mg c/7 ó 10 días hasta los 20 mg diarios y posteriormente de 2.5 mg c/7 ó 10 días hasta suspenderlo.

Este esquema de tratamiento, como dijimos, tiene resultado positivo en alrededor de un 80% de los casos leves y moderados. En la forma más grave, se requiere hospitalización del paciente y el uso intravenoso de corticoides en dosis de 100 mg c/8 h de Hidrocortisona en un período de observación que no debe extenderse más allá de los 7 a 10 días.

Hay dos situaciones que pueden ocurrir en el tratamiento esteroide:

1. Corticorresistencia: Un porcentaje de alrededor de 15% de los pacientes son refractarios al tratamiento, lo que se define como persistencia de enfermedad activa pese al uso de dosis adecuadas de corticoides al cabo de cuatro semanas (se refiere a las formas leves o moderadas).

2. Corticodependencia: Otro grupo responde positivamente, pero recae al reducir la dosis (esto ocurre generalmente cuando se alcanza los 20 mg diarios de Prednisona) o corto tiempo después de suspendido (menos de 3 meses).

El uso de inmunomoduladores (Azatioprina, 6-Mercaptourina o Metotrexate), permite, en un alto porcentaje reducir las dosis de corti-

TABLA 1. EFECTOS ADVERSOS DE LOS AMINOSALICITOS (8)

	Sulfasalina	Mesalazina
-Intolerancia gástrica	Muy frecuente	Rara
-Reacciones alérgicas	Frecuentes	Raras
-Depresión medular	Rara	No
-Otras reacciones de hipersensibilidad: Nefritis, neumonitis, etc.	Raras	Muy raras
-Alteración de los espermios	Rara	No
-Diarrea	No	Rara
-Efecto teratogénico	No	No

coides y eventualmente suspenderlos en aquellos enfermos que son corticodependientes.

Los casos de corticorresistencia son un poco más complejos de manejar. Las formas graves de Colitis Ulcerosa o Enfermedad de Crohn que no responden a corticoides e.v. en un plazo de 7 a 10 días, tienen indicación de tratamiento quirúrgico. Dependiendo de cada caso en particular, de la experiencia del grupo tratante, y de los recursos económicos, se puede recurrir al uso de Infliximab o Ciclosporina como intento de evitar la cirugía de urgencia.

Las formas menos graves de corticorresistencia tienen dos opciones: Uso de inmunomoduladores, siempre que la condición del paciente permita sostenerlo por 3 ó 4 meses, que es el período de latencia que tienen estas drogas. Una 2^a y mejor opción para el caso de Enfermedad de Crohn, es el empleo de Infliximab. En el último tiempo ha surgido información que sugiere que esta opción también es válida para Colitis Ulcerosa.

El uso de corticoides es ineficaz para prevenir recaídas en ambas enfermedades, lo que sumado a la tasa de efectos colaterales, hacen que en este momento no se le recomiende como terapia de mantención.

El uso tópico de corticoides en forma de enemas también está indicado en colitis distal para su remisión. En Chile sólo disponemos de enemas de 100 mg de Hidrocortisona en 60 ml de suero fisiológico y que son preparados por el Recetario Magistral de farmacias de cadena. La dosis recomendada es 100 mg diarios por períodos de cuatro a seis semanas hasta inducir remisión clínica. Su efectividad es poco menor que la de la Mesalazina, pero la asociación de ambas drogas parece potenciar sus efectos.

Budesonida es un corticoide no halogenado, con una alta afinidad

por los receptores de Cortisol, pero que tiene una muy baja biodisponibilidad, debido a su rápido metabolismo hepático. Se encuentra disponible en una formulación diseñada para liberar la droga activa a nivel de ileon terminal y ciego, donde ejerce su efecto tópico. Su indicación precisa, por lo tanto, es sólo en aquellos casos de ileitis o ileocolitis derecha de Enfermedad de Crohn. La dosis recomendada es de 9 mg diarios por períodos no inferiores a 8 a 12 semanas. Dosis de mantención de 3 a 6 mg han demostrado que prolongan la remisión de enfermedad por períodos de hasta un año, disminuyendo posteriormente su eficacia.

También existe una formulación en enemas, indicada para la colitis ulcerosa distal.

Inmunomoduladores

Azatioprina (AZA) y 6-Mercaptopurina ((6-MP)). Estas drogas son antimetabolitos que alteran la síntesis de purinas y la multiplicación celular. Fueron introducidas hace más de 50 años como antineoplásicos. Ambas drogas tienen además una capacidad inmunosupresora, efecto que fue la base racional para su introducción como agentes terapéuticos en EI.

AZA es la prodroga que una vez ingerida rápidamente es fraccionada dando origen por un lado a compuestos imidazólicos y por otro a 6-MP (Fig.1). Esta última, a su vez, es metabolizada por 3 vías enzimáticas competitivas entre sí: 2 vías catabólicas y una vía anabólica (Fig.1). La vía anabólica, a través de una cascada de reacciones lleva a la síntesis de nucleótidos 6-tioguanina (6-TGNs) los que se incorporan al DNA interfiriendo con la multiplicación celular. También, a través de esta vía se generan otros ribonucleótidos que inhiben la síntesis de purinas. El efecto citotóxico de AZA y 6-MP se correlacionan principalmente con los niveles intracelulares de 6-TGNs.

El catabolismo a través de la acción de una tiopurinametiltransfer-

FIGURA 1. METABOLISMO DE LAS TIOPURINAS

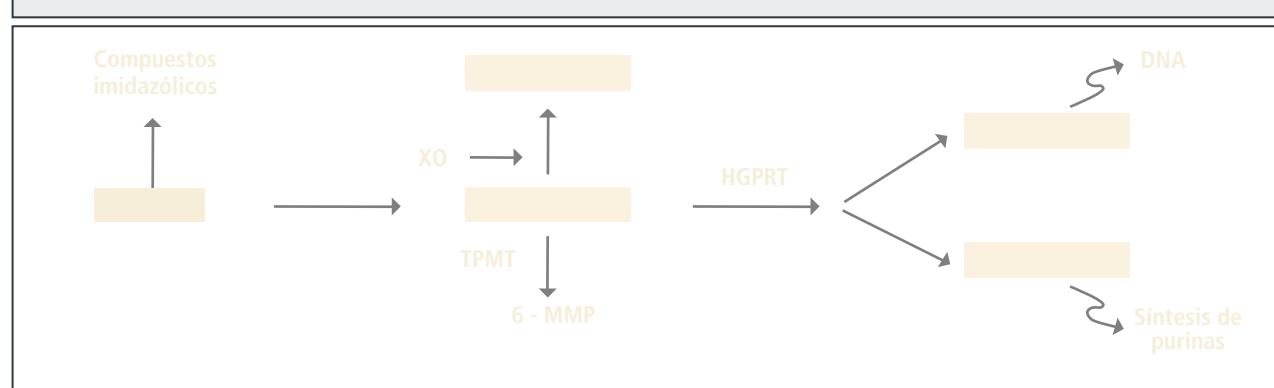


Fig. 1: Metabolismo de las tiopurinas. AZA oral es fraccionada en compuestos imidazólicos y G-Mercaptopurina (6-MP). 3 sistemas enzimáticos compiten por la biotransformación de 6-MP: Xantina oxidasa (XO) y Tiopurina metiltransferasa (TPMT) generan los compuestos inactivos Ac. 6-Tiourico (Ac. 6-TU) y 6-Metiltransferasa (TPMT) generan los compuestos inactivos iniciada por una hipoxantina guanina fosforibosiltransferasa (HGPRT) lleva a la síntesis de los compuestos citoactivos 6-Tioguanina nucleótidos (6-TGNs) y 6-Metilmercaptopurina ribonucleótidos (6-MMPNs) (Adaptado de Dubinsky et al. Ref. 1).

TABLA 2. EFECTOS ADVERSOS DE LAS TIOPURINAS (1, 8)

	Observaciones
-Depresión medular	Dosis dependiente. Riesgo aumenta en personas con déficit de TPMT y uso de Alopurinol.
-Hepatotoxicidad	Dosis dependiente o idiosincrasia?
-Rush, pancreatitis, neumonitis	Idiosincrasia
-Intolerancia digestiva	Más frecuente con AZA. Efecto atribuido a Imidazol.
-Linfoma	No demostrado.
-Efecto teratogénico	No demostrado.

sa (TPMT) da lugar a 6-Metilmercaptopurina, compuesto débilmente activo pero con capacidad potencial de inducir daño hepático. Una segunda vía catabólica es la oxidación por una xantinooxidasa (XO) y formación de ácido tioúrico, compuesto inactivo.

Se conoce bastante bien el mecanismo de estas drogas que explica su efecto antineoplásico y citotóxico, pero no sucede lo mismo con su efecto inmunomodulador.

Ambas drogas, AZA y 6-MP, han demostrado de ser capaces de inducir remisión de los casos leves y moderados de CU y EC, pero tienen un período de latencia de 8 a 12 semanas por lo que no se emplean como drogas de primera línea en los enfermos más graves. Su principal indicación en este momento son los pacientes corticodependientes y corticoresistentes. Otra indicación también es la EC fistulizante. Ambas drogas han mostrado además un efecto superior a los aminosalicilatos, para mantener la remisión de CU y EC independiente si la remisión fue inducida por corticoides o aminosalicilatos.

Las dosis recomendadas para AZA es de 2 a 2.5 mg/kg/d y para 6-MP 1.5 mg/kg/d.

Estas drogas tienen varios efectos colaterales siendo el más serio la depresión medular (leucopenia, trombocitopenia). Este efecto, que ocurre hasta en el 5% de los casos puede aparecer precozmente o en forma tardía durante el tratamiento (Tabla 2).

Parece existir una relación inversa entre la actividad de la TPMT y la formación de nucleótidos citoactivos.

Se ha demostrado la existencia de polimorfismo genético en la expresión de la TPMT en población caucásica. Más del 85% expresa actividad alta. Un 11% tiene actividad intermedia o baja. En su gran mayoría los casos de depresión medular se presentan en este último grupo. Menos del 0,1% de la población tiene valores muy bajos o nulos. Estos pacientes desarrollarán todos depresión medular.

La actividad de la XO no exhibe variaciones genéticas sin embargo, el uso de inhibidores como alopurinol puede aumentar la biodisponibilidad de la 6-MP hasta en cinco veces. El uso concomitante de alopurinol obliga a reducir las dosis de AZA o 6-MP entre un 50% y un 75% de la dosis teórica deseada.

La medición de la actividad de la TPMT previo al inicio del tratamiento es una ayuda importante para decidir las dosis a usar, aunque hay que recordar que existen casos comunicados de depresión medular en pacientes que tenían una actividad de TPMT elevada.

Se ha propuesto monitorear el tratamiento midiendo los metabolitos de 6-MP en eritrocitos junto con el genotipo TPMT, lo que requiere un laboratorio de alta complejidad.

El mejor control sigue siendo el examen hematológico y hepático seriados. Se recomienda iniciar el tratamiento con dosis bajas para subirlas progresivamente con controles semanales. Una vez alcanzada la dosis preestablecida los controles deben hacerse cada tres meses.

Existen otros efectos colaterales no predecibles como son: daño hepático agudo, pancreatitis, rush cutáneo y síntomas de intolerancia. Estos últimos se observan en casi un 25% de los pacientes que reciben AZA y comprenden náuseas, vómitos, diarreas y mialgias. Estos síntomas parecen ser menos frecuentes cuando se emplea 6-MP por lo cual se ha sugerido que ellos serían inducidos por los compuestos imidasólicos derivados de la AZA.

La mayoría de las revisiones de estudios sobre el empleo de estas drogas en el embarazo no han mostrado aumento del riesgo de teratogenicidad. Sin embargo, todavía permanecen en categoría D debido a los estudios experimentales en animales.

Tampoco se ha podido demostrar claramente un aumento en el riesgo de desarrollar linfomas en pacientes con EI y uso prolongado de tiopurinas.

Metotrexate: Esta es una droga que tiene un comportamiento similar a la Azatioprina. En dosis de 25 mg/kg de peso, una vez por semana, puede inducir remisión de las formas leves o moderadas en un período de 4 a 6 semanas, y asimismo mantener el período de remisión una vez alcanzado éste. Al igual que las anteriores, también tiene indicación en los pacientes córtico-dependientes.

Metotrexate también tiene efectos colaterales como compromiso neurológico periférico, daño hepático y hematológico, por lo que requiere

controles regulares hematológicos y de transaminasas. Estas drogas se las recomienda hoy día como tratamiento coadyuvante al uso Infliximab, con el objeto de disminuir la inmunogenicidad de este último.

Ciclosporina: Esta droga ejerce un poderoso efecto antiinflamatorio, y en dosis de 2 a 4 mg/kg, usada por vía e.v. ha demostrado consistentemente un efecto positivo en enfermos con Colitis Ulcerosa grave, que no han respondido al uso de corticoides. Dados los potenciales efectos colaterales (Nefrotoxicidad, daño hepático, hipertensión arterial, etc.), su empleo crónico requiere controles regulares de niveles plasmáticos. Por esta razón, en general, se la considera como una terapia de puente, la que debe ser seguida por otras medidas terapéuticas, como será el uso de inmunomoduladores o terapia biológica.

Infliximab: Se trata de un anticuerpo químico, monoclonal (IgG 1) contra el factor de necrosis tumoral (TNF), cuya introducción a fines de los años 90 ha cambiado sustancialmente el tratamiento de la Enfermedad de Crohn. Inicialmente, la FDA lo recomendaba en Enfermedad de Crohn fistulizante y en la Enfermedad de Crohn luminal moderada o grave. En Europa, inicialmente fue aprobado en pacientes con enfermedades graves que no han respondido adecuadamente a los corticoides o a los inmunomoduladores, o en pacientes que eran intolerantes a estos medicamentos.

Sin embargo, en el último tiempo han surgido varios grupos que recomiendan su uso como agente de primera línea, considerando la rápida respuesta que se obtiene con este medicamento, lo que ahorraría largos períodos de espera, hospitalizaciones, ausentismo laboral, etc. Además, esta droga, en un alto porcentaje de los pacientes, ha demostrado inducir no sólo remisión clínica sino también regresión de las lesiones de la mucosa.

Las recomendaciones de la FDA son de usar un esquema de inducción de 5 mg/kg de peso en infusión intravenosa a pasar en 2 horas a las 0, 2 y 6 semanas. Si no hay una clara respuesta favorable, debe considerarse la suspensión del tratamiento. En caso de una respuesta positiva (60 a 80% en enfermedad luminal y un poco menor en enfermedad fistulizante), los pacientes tienden a recaer, por lo que se hace necesario un régimen de mantención. El régimen de mantención más eficaz es el uso regular de una dosis de 5 mg/kg de peso c/8 semanas. Otra alternativa es la infusión de la misma dosis en forma episódica cuando ocurre una nueva recaída. Este último esquema es un poco más económico, pero se asocia más frecuentemente a problemas de reacciones alérgicas.

Una gran limitante para el uso de esta droga, especialmente en nuestro medio, es sus altísimo costo. Existen buenas evidencias hoy en día de que cuando se ha alcanzado el efecto deseado con esta droga (supresión de corticoides, remisión o cierre de fistula, etc.) se podría suspender para continuar con un inmunomodulador.

En el último tiempo se han agregado otras indicaciones para el uso de esta droga como es el tratamiento de las manifestaciones extraintestinales (artropatía axial, uveítis crónica, pioderma gangrenoso, Crohn perianal y Crohn metastásico). También hay claras evidencias de que es una muy buena opción terapéutica en los casos de Colitis Ulcerosa grave, que no respondieron a la terapia convencional con corticoides.

Efectos Colaterales: El Infliximab está compuesto de dos fracciones: una humana y otra variable de origen murino. Esta última es la responsable de la aparición de anticuerpos anti-Infliximab en porcentajes de hasta un 30% cuando éste se usa en forma episódica, y de un 7 a un 12% en los tratamientos regulares cada ocho semanas.

La aparición de anticuerpos reduce por un lado la eficacia de la droga y por otro es responsable de reacciones alérgicas de las cuales hay dos tipos (Tabla 3): una es la reacción inmediata caracterizada por rash cutáneo, hipotensión arterial y broncoespasmo, que en los casos leves mejora disminuyendo el flujo de la infusión pero en los casos más graves puede requerir el uso de epinefrina y corticoides. Por esta razón, se recomienda que el empleo de Infliximab se haga en ambiente hospitalario que cuente con los recursos para manejar este tipo de reacciones, y una vez terminada la infusión el enfermo sea observado durante varias horas antes de ser enviado a su casa.

Con menor frecuencia se han observado reacciones tardías que pueden aparecer entre 2 y 3 semanas después de haber terminado la infusión. Se asocian a la presencia de anticuerpos antiDNA y antinucleares y responden rápidamente a corticoides orales.

Con el objeto de disminuir la inmunogenicidad del Infliximab, se acon-

TABLA 3. EFECTOS ADVERSOS DE INFILXIMAB (8)

• Reacciones:	
-Post infusión:	
Precoz:	Cefalea, taquicardia, disnea, infusión muy rápida.
Inespecífica:	Urticaria, hipotensión, espasmo bronquial.
Anafiláctica:	Mediada por Ac. A. Infliximab.
Tardía:	Síndrome pseudo lúpico inducido por droga. Se asocia con la presencia de anticuerpos A DNA y A. nucleares.
• Riesgo de infecciones:	Reactivación de TBC e infecciones intercurrentes.
• Otras:	Neuropatía, deterioro de la función cardíaca, ¿linfomas?

seja el uso concomitante de inmunomoduladores (AZA, 6-MP o metotrexate).

Además se recomienda el uso de 200mg iv de hidrocortisona previo a cada infusión de la droga.

Otros efectos colaterales observados son la aparición de infecciones intercurrentes, reactivación de TBC, neuropatía, empeoramiento de la función cardíaca y otros fenómenos de autoinmunidad.

Antibióticos

El Metronidazol en dosis de 10 a 20 mg/kg/d tiene un moderado efecto en pacientes leves con Enfermedad de Crohn luminal y enfermedad perianal. Su limitante es la mala tolerancia gástrica a los tratamientos prolongados, y el riesgo de inducir una polineuropatía, que es de muy lenta recuperación.

El Ciprofloxacino en dosis de 1 gr diario también ha demostrado un modesto efecto en el tratamiento de las formas leves y moderadas de Enfermedad de Crohn, particularmente aquellas con compromiso íleo-cólico.

GUIAS PARA EL TRATAMIENTO

Los siguientes esquemas deben entenderse sólo como guías, las que pueden ser modificadas de acuerdo a las características y condiciones de cada paciente en particular. Los plazos que se señalan más abajo son los necesarios para evaluar mejoría de los síntomas y decidir cambio de terapia si no hay una respuesta favorable.

Colitis Ulcerosa

I. Inducción de remisión.

a) Colitis distal (rectitis – rectosigmoiditis). Mesalazina en suppositorio o enemas por períodos de 3 a 4 semanas. Los corticoides en enema parecen tener una eficacia un poco menor. Si no hay respuesta en el periodo señalado o la forma clínica inicial es más grave, asociar a 5-ASA, Sulfasalazina o corticoides por vía oral, de acuerdo a los esquemas propuestos anteriormente.

b) Colitis izquierda, colitis extensa y pancolitis.

1. Formas leves: 5-ASA oral o Sulfasalazina en las dosis y períodos recomendados. Si no hay respuesta agregar corticoides por dos a cuatro semanas y luego reducir dosis en la forma ya descrita.

En los paciente corticodependientes o corticorresistentes la indicación es usar inmunomoduladores (AZA, 6 Mercaptopurina o Metotrexate) los cuales deben ser introducidos precozmente.

2. Formas moderadas y graves. Los corticoides son la droga de primera línea. Los casos moderados pueden tratarse ambulatoriamente con reposo en su domicilio. En caso de corticorresistencia o corticodependencia y dependiendo del caso individual se debe considerar el uso de inmunomoduladores Infliximab o cirugía.

Los casos graves deben ser hospitalizados y además de los corticoides por vía parenteral requieren las medidas generales de todo paciente grave (hidratación, nutrición, antibióticos). En estos casos, el periodo de observación no debe ser superior a 7 a 10 días, con controles diarios junto a equipo quirúrgico para decidir oportunamente una eventual operación. En algunos casos particulares, se puede considerar el uso de Ciclosporina o Infliximab. En esta situación lo más importante es evaluar los riesgos de prolongar un tratamiento médico versus una operación oportuna. También es importante recordar que en las formas graves y resistentes es necesario identificar agentes desencadenantes como son las infecciones agregadas, incluyendo Clostridium difficile y virus citomegálico.

3. Forma aguda fulminante asociado a megacolon tóxico: Es una condición de extrema gravedad, que requiere hospitalización, estabilización del paciente y decidir su tratamiento quirúrgico en un plazo que no debe ser superior a 48 horas.

II Terapia de mantención. Inducida la remisión ya sea por corticoides o aminosalicilatos el empleo de estos últimos ha sido la terapia de elección para disminuir el riesgo de recaída. Parece haber una relación lineal dosis dependiente para Sulfasalazina. Como este compuesto tiene efectos colaterales importantes, se prefiere el uso de Mesalazina, cuya dosis óptima no está firmemente establecida, pero no debería ser inferior a 2 g diarios.

En los paciente corticorresistentes, corticodependientes y los que responden mal a 5-ASA, la indicación es el uso de inmunomoduladores. En la colitis distal el uso de enema o supositorios de 5-ASA dos o tres veces por semana tiene muy buenos resultados, pero en general es poco aceptada por los pacientes quienes prefieren la vía oral.

Enfermedad de Crohn

I Inducción de remisión

a) Ileitis o iliocolitis derecha

1. Formas leves: La Budesonida en dosis de 9 mg diarios es superior al empleo de 4 g diarios de 5-ASA, para inducir remisión en plazos de 8 a 10 semanas.

2. Formas moderadas: La Budesonida o Prednisona (o su equivalente en Prednisolona) en las dosis óptimas de acuerdo al esquema señalado anteriormente. Agregar antibióticos si hay sospecha de complicación séptica. Todavía no hay acuerdo en el uso de Infliximab como droga de primera línea en la forma moderada.

3. Formas graves: Los corticoides por vía parenteral son el tratamiento de elección asociado a las medidas generales de hidratación, nutrición y tratamiento de las complicaciones sépticas. El Infliximab ha surgido como una nueva opción, ya sea como droga de primera línea o cuando la terapia inicial ha fracasado o la cirugía se estima no adecuada. Recordar que el uso de Infliximab debe postergarse hasta tener certeza

de que las complicaciones sépticas han sido controladas.

b) Enfermedad colónica. La Sulfasalazina en dosis de 4 g diarios es efectiva en las formas leves, pero su uso está limitado por sus efectos colaterales o mala tolerancia gástrica. De ahí que en la mayoría de los enfermos, tanto en las formas leves, moderadas y graves, el uso de corticoides, ya sea por vía oral o parenteral, dependiendo de la gravedad del paciente sea la droga de primera elección. Nuevamente, en estos casos el Infliximab ha surgido como una opción para los casos graves o con mala respuesta a los corticoides.

c) Enfermedad extensa del intestino delgado. En esta condición (compromiso de más de 100 cm) el impacto sobre el estado nutricional del paciente es más grave lo que se ve ensombrecido por el riesgo de desarrollar síndrome de intestino corto después de las resecciones quirúrgicas. El uso de corticoides por vía parenteral, la introducción precoz de inmunomoduladores o el empleo de Infliximab son las indicaciones de primera línea, asociado esto a la terapia nutricional coadyuvante. El objetivo es disminuir o controlar la actividad inflamatoria y recurrir a estenoplastías únicas o múltiples evitando las resecciones amplias.

d) Enfermedad perianal. Las frecuentes complicaciones de esta localización como son la formación de abscesos y fistulas internas o externas requieren de un tratamiento combinado quirúrgico (vaciamiento de abscesos, fistulectomía, uso de Setón, etc) y médico. El uso de antibióticos (Ciprofloxacino y Metronidazol) asociados a AZA o 6-Mercaptopurina son las drogas de primera línea en la enfermedad perianal. El Infliximab, una vez controlado los focos sépticos ha mostrado ser la droga con mejores resultados en el corto y mediano plazo.

II. Tratamiento de Mantención

Remisión inducida por 5-ASA o corticoides: En estos casos las drogas de elección parecen ser los inmunomoduladores. Con una vigilancia adecuada estos medicamentos se están usando hoy día por períodos superiores a cuatro años que fue la recomendación inicial.

Si la remisión fue inducida por Infliximab la recomendación actual es mantenerlo con infusiones cada ocho semanas asociado a inmunomoduladores. Eventualmente se podrá suspender y sólo continuar con estos últimos. La profilaxis de recaída post operatoria es un complejo problema para el cual faltan evidencias sólidas para proponer normas de manejo.

Los estudios de seguimiento endoscópico en pacientes sometidos a resecciones por enfermedad ileocecal muestran que en ausencia de tratamiento, la recaída endoscópica es alrededor de 68 a 90% a los 12 meses y puede llegar a cien por ciento al cabo de tres años. Sin embargo, la recurrencia clínica es de sólo 20 % a 25% por año, lo que se debe a que sólo son sintomáticos aquellos pacientes con lesiones avanzadas. Sin embargo, no es raro observar pacientes asintomáticos con lesiones avanzadas. Esto hace que la sensibilidad del CDAI sea

muy baja para discriminar esta situación.

Por otro lado no hay todavía evidencias sólidas a favor de uno y otro de los medicamentos que habitualmente se proponen para estos casos: Mesalazina, Metronidazol o AZA.

Se sugiere iniciar precozmente alguna de estas drogas (AZA ha mostrado mejor efecto en algunos subgrupos) y controles clínicos y de laboratorio regulares. Realizar colonoscopía a los 6 ó 12 meses para evaluar actividad y extensión de la enfermedad y tratarlos del mismo modo que los pacientes no operados.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Colitis ulcerosa

Las indicaciones quirúrgicas en la colitis ulcerosa se pueden clasificar en:

a. Indicaciones de urgencia: megacolon tóxico, forma aguda que no responde al tratamiento en un plazo de 5 a 7 días, hemorragia masiva o perforación.

b. Indicaciones electivas: las formas leves moderadas que no responden al tratamiento con inmunomoduladores o que toleran mal estos medicamentos.

La proctocolectomía total con reservorio ileal continente, es en este momento la opción de elección.

De acuerdo con la experiencia de centros especializados, la operación en dos tiempos es lo recomendable ya que disminuye los riesgos de sepsis pelviana y sus consecuencias.

Cuando la indicación es de urgencia lo recomendable es la operación en tres tiempos:

Proctocolectomía total e ileostomía para en un segundo tiempo proceder a la anastomosis con reservorio continente e ileostomía de descarga, la que se cerrará definitivamente en una tercera etapa.

La operación conlleva riesgos, algunos de los cuales depende de la experiencia del equipo quirúrgico. Uno de los riesgos es la filtración o dehiscencia de sutura de la anastomosis.

En este sentido la anastomosis con doble corchete parece ofrecer mayor seguridad que la mucosectomía rectal y sutura manual.

Un porcentaje relativamente alto de pacientes puede presentar episodios leves de escurrimiento fecal. Sólo una minoría presentará incontinencia mayor.

La tasa de infertilidad en la mujer puede llegar a ser superior al 50% después de esta intervención. En mujeres en edad fértil y de acuerdo con los puntos de vista de la paciente, la colectomía total con ileorectalostomía sigue siendo una opción válida. Esto obliga a controles regulares de la actividad en el muñón rectal.

Cifras variables de alrededor de un 20% pueden presentar en el mediano o largo plazo cuadros de inflamación de la mucosa del reservorio que semejan a la enfermedad original. Su exacta patogenia no

está claramente determinada. La mayoría de estos casos presentan uno o varios episodios recurrentes que responden bien al tratamiento con metromidazol. Sólo una minoría experimenta un cuadro crónico, refractario que puede obligar a la extirpación del reservorio.

Enfermedad de Crohn

En oposición a la colitis ulcerosa, la resección quirúrgica no es curativa de la enfermedad y de hecho, más del 50% de los pacientes requerirán más de una operación. Por esta razón, la tendencia actual es evitar resecciones extensas, tratando sólo aquellas áreas que son responsables de los síntomas.

La introducción de las terapias biológicas ha significado que un alto porcentaje de pacientes logran remisión de la inflamación, así como también una significativa mejoría de las fistulas, por lo cual las indicaciones más frecuentes de cirugía resectiva son las estenosis.

En la enfermedad ileocecal estenosante la operación más usada es la resección con ileoascendoanastomosis, operación que tiene muy buenos resultados. En la enfermedad colónica si hay indicación quirúrgica y el compromiso es menor de un tercio de la superficie, la resección de este segmento parece ser preferible a la proctocolectomía total.

Si las zonas de estenosis tienen menos de 5 cm y son accesibles por vía endoscópica la dilatación es una muy buena elección. Para estenosis más extensas pero siempre que no sobrepasen los 10 cm, la mayoría de los cirujanos emplean la estenoplastia convencional.

El manejo de lesiones segmentarias en más de un sitio del colon o del intestino delgado requieren un cuidadoso análisis tomando en cuenta cada caso individual, sus riesgos, la preferencia del cirujano y los puntos de vista del paciente.

Si hay abscesos asociados a enfermedad intestinal el consenso se inclina por el uso de antibióticos y drenaje percutáneo o quirúrgico seguido de tratamiento médico para ir en un segundo tiempo a la resección cuando hay síntomas de estenosis.

En resumen, el inicio de cualquier tratamiento médico de la Enfermedad de Crohn debe hacerse con la perspectiva de que el enfermo necesitará una o más intervenciones quirúrgicas en los años siguientes, por lo que la opinión más generalizada se inclina por resecciones menos extensas aún cuando quede enfermedad residual en el área de las anastomosis. Es probable que el advenimiento de nuevas terapias biológicas permita una conducta más conservadora todavía que la actual.

Desgraciadamente, en nuestro país estas terapias están muy lejos de ser implementadas en forma rutinaria, por lo cual sigue siendo fundamental considerar que el tratamiento médico y quirúrgico son tratamientos complementarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dubinsky MC., Lamothe S., Yang HY et al. Pharmacogenomics and Metabolite Measurement for 6-Mercaptopurine Therapy in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2000; 118: 705-713.
2. ECOO. Consensus on the management of Crohn's Disease. *Gut* 2006; 55 (Suppl. I) S11-S157.
3. Egan LJ and Sandborn WJ. Advances in the treatment of Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2004; 126:1574- 1581.
4. Feagan BG. Maintenance Therapy for Inflammatory Bowel Disease. *Am. J. Gastroenterology* 2003; 98: S6-S17.
5. Hanauer SB and Sandborn WJ. Management of Crohn's Disease in Adults. *Am. J. Gastroenterology* 2001;96:635-643.
6. Hanauer SB. Medical Therapy for Ulcerative Colitis 2004. *Gastroenterology* 2004; 126: 1582-1592.
7. Lahat A. and Chowers Y. The patient with Recurrent (sub) Obstruction due to Crohn's Disease. *Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology*. 2007; 21: 427 – 444.
8. Navarro F. and Hanauer SB. Treatment of Inflammatory Bowel Disease: Safety and Tolerability issues. *Am. J. Gastroenterology* 2003; 98 N° 12 Suppl: S12 – S23.
9. Rutgeerts P. Van Assche G and Vermeire S. Optimizing Anti-TNF Treatment in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2004; 126: 1593-1610.
10. Rutgeerts P., Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *New Eng. J. Med.* 2005; 353: 2462-2476.
11. Vader JP, Froelich F. Juillerat P et al. Appropriate Treatment for Crohn's Disease : Methodology and Summary Results of a Multidisciplinary International Experts Panel Approach: E PACT. *Digestion* 2006; 78:237-248.