

# Tratamiento médico de la enfermedad inflamatoria intestinal

Dra. Alejandra Noble Lugo

Gastroenteróloga y Endoscopista, Hospital Español de México, México, D.F.

## Introducción

Debido a que la Enfermedad Inflamatoria Intestinal no puede ser curada, la meta del tratamiento consiste en lograr la máxima calidad de vida posible mediante la obtención de remisión de la sintomatología y reducción del daño intestinal, así como la prevención de recaídas, complicaciones y cirugías en estos pacientes. La historia natural de la Enfermedad de Crohn consiste en la progresión de una etapa inicial caracterizada por un proceso inflamatorio, a etapas más avanzadas caracterizadas por la presencia de complicaciones tales como estenosis, fístulas y abscesos, que requieren en ocasiones tratamiento quirúrgico que se asocia con morbilidad importante para los pacientes. La recurrencia de la enfermedad después de la cirugía es frecuente.<sup>1,2</sup>

El abordaje terapéutico tradicional de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal consiste en un tratamiento “a la alza o ascendente”, en el cual se inicia tratamiento con aminosalicilatos (5-ASA/mesalazina), antibióticos y esteroides locales. En los casos de enfermedad moderada, se pueden agregar esteroides sistémicos, metrotexate (MTX) y azatioprina (AZT)/6 mercaptopurina (6-MP). En enfermedad severa, fallas o intolerancia al tratamiento antes mencionado, recurrencias o pacientes corticodependientes se utiliza terapia biológica como anticuerpos antiFactor de Necrosis Tumoral (Ac. Anti-FNT), o bien, puede requerirse tratamiento quirúrgico. En comparación con este abordaje tradicional, existe un segundo abordaje terapéutico conocido como tratamiento “a la baja o descendente”, en el cual se inicia la terapia con inmunomoduladores con o sin terapia biológica (infliximab, adalimumab) de manera concomitante, en las fases tempranas de la Enfermedad

Inflamatoria Intestinal, ya que este tipo de abordaje ha mostrado en enfermedades como la Artritis Reumatoide que puede modificar la historia natural de la enfermedad, disminuyendo la posibilidad de daño estructural crónico. Se piensa que en el caso de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, el empleo temprano de inmunosupresores y/o terapia biológica, puede disminuir complicaciones asociadas a la enfermedad, disminuir la necesidad de empleo crónico de esteroides, así como reducir el número de pacientes que requerirán cirugía, modificando el curso de la enfermedad.<sup>1-3</sup>

Algunas de las preguntas que han cobrado relevancia a la luz de nuevas investigaciones y del advenimiento de nuevas opciones terapéuticas para el manejo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal son las siguientes:

- 1) ¿Cuál es la utilidad y cuáles son los efectos adversos de los tratamientos actualmente disponibles para la Enfermedad Inflamatoria Intestinal?
- 2) ¿El abordaje terapéutico “a la alza o ascendente” puede modificar la historia natural de la enfermedad?
- 3) ¿Se debe de preferir el abordaje terapéutico “a la baja o descendente” utilizando de manera temprana en el curso de la enfermedad la terapia inmunosupresora y la terapia biológica?
- 4) ¿Es seguro el uso de la terapia biológica en comparación con la terapia no biológica para los pacientes con enfermedad leve y moderada?

A lo largo de los últimos meses existen múltiples trabajos presentados en congresos internacionales de

la especialidad que han abordado estas preguntas, siendo los puntos más relevantes los siguientes:

### I. Aminosalicilatos (5-ASA/mesalazina)

Son útiles como tratamiento de base en CUCI con actividad leve a moderada, pero habitualmente no resultan efectivos para mantener la remisión en Enfermedad de Crohn.<sup>2</sup> Existen diversas formulaciones de 5-ASA/mesalazina, las cuales tendrán concentraciones mucosas diferentes a nivel de sigmoides. La concentración mucosa de medicamento más alta se obtiene con formulaciones de liberación pH dependiente.<sup>4</sup> Recientemente la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos, aprobó la MMX mesalazina que es de liberación prolongada. Dos estudios multicéntricos, doble-ciego, placebo controlados mostraron que esta formulación es efectiva para inducir remisión clínica y endoscópica en pacientes con CUCI leve a moderada tanto a dosis de 2.4 g/día como a dosis de 4.8 g/día.<sup>5,6</sup> Los pacientes que lograron remisión inicial pudieron participar en una extensión de 12 meses del estudio en la cual recibieron MMX mesalazina una dosis de 2.4 g cada 24 horas o en dosis de 1.2 g cada 12 horas. En total 66% de los pacientes lograron remisión sostenida a 12 meses.<sup>7</sup>

### II. Antibióticos

La rifamixina es un antibiótico oral de amplio espectro con baja absorción sistémica que ha mostrado eficacia en inducir remisión en pacientes con Enfermedad de Crohn leve a moderada.<sup>8</sup> Su uso para esta indicación no está aprobado por la FDA.

### III. Esteroides locales

El uso de los enemas de esteroides, generalmente se reserva para pacientes con proctitis por CUCI que son intolerantes o refractarios a los enemas de 5-ASA/mesalazina. Se ha estudiado el empleo de esteroides locales en enema combinados con mesalazina oral o en enemas, mostrando la efectividad de este tratamiento para dicho grupo de pacientes.<sup>9</sup>

### IV. Esteroides sistémicos

Inicialmente son muy efectivos y su acción es rápida, pero con el tiempo se reduce su efectividad o el paciente se vuelve esteroide-dependiente.<sup>2</sup> Su uso se reserva para pacientes con CUCI con enfermedad leve a moderada, refractaria a 5-ASA o

en aquellos con enfermedad activa que requiere respuesta clínica rápida (recurrencias). El empleo crónico de esteroides sistémicos se ha asociado con mayor morbilidad en los pacientes.

### V. Inmunomoduladores

La azatioprina y la 6-mercaptopurina son inmunosupresores con inicio de acción lenta utilizados en pacientes corticodependientes, en un intento por retirarles los esteroides y lograr mantener la remisión libre de esteroides. La azatioprina (AZT) a dosis de 2.5 g/kg/d y la 6-mercaptopurina (6-MP) a dosis de 1.5 mg/kg/d es efectiva en el tratamiento de la Enfermedad de Crohn, así como en CUCI. El uso concomitante de esteroides, así como el uso concomitante de anticuerpos anti-FNT han demostrado mayores tasas de remisión que la terapia “a la alza”, aunque también se asocia con aumento en el riesgo relativo de presentar infecciones oportunistas, sepsis, depresión medular y neoplasias (linfoma no Hodgkin de células T y probablemente otros tumores sólidos).<sup>10</sup>

### VI. Terapia biológica

La terapia biológica ha cambiado de manera radical el tratamiento en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal, principalmente en el caso de la Enfermedad de Crohn. Hasta la fecha, algunos aspectos limitan el uso generalizado de la terapia biológica como tratamiento de primera línea en Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Un número importante de pacientes no requieren uso de esteroides crónicamente, por lo que pudieran ser sometidos a costos y riesgos innecesarios (aumento de infecciones oportunistas y neoplasias), sin obtener un beneficio claro respecto a un cambio en la historia natural de su enfermedad.<sup>1,11</sup>

**A) Infliximab (IFX).** El Infliximab (IFX) es un anticuerpo monoclonal quimérico que bloquea la acción de la citocina proinflamatoria Factor de Necrosis Tumoral-alfa. Diversos estudios han confirmado su utilidad en los pacientes con Enfermedad de Crohn refractaria, esteroide-dependiente o complicada con fístulas o abscesos. La dosis habitual de este medicamento es de 5 mg/kg las semanas 0, 2 y 6, seguidas por dosis de mantenimiento de 5 mg/kg cada 8 semanas durante al menos 12 meses. El uso de IFX a largo plazo, con un esquema de

mantenimiento programado, ha demostrado ser útil en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (tanto CUCI, como Enfermedad de Crohn) esteroide-resistentes o esteroide-dependientes, logrando mejoría tanto clínica como endoscópica, independientemente de la severidad inicial de la enfermedad, así como respuesta sostenida en un número importante de pacientes. El tratamiento eficaz de inducción consigue una mejoría rápida y significativa de la calidad de vida del paciente. Ha mostrado reducir el número de hospitalizaciones de estos pacientes, así como su necesidad de cirugía. También resulta útil para disminuir las recaídas posoperatorias. El tratamiento concomitante con inmunosupresores podría ayudar a mejorar la eficacia en estos pacientes.<sup>12-21</sup>

**B) Adalimumab (ADA).** El Adalimumab es un anticuerpo monoclonal anti-FNT IgG1 útil para pacientes con Crohn con actividad moderada a severa con respuesta inadecuada al tratamiento convencional. La dosis habitual de ADA consiste en una dosis de inducción de 160 mg subcutáneos la semana 0, seguidos por 80 mg la semana 2 y mantenimiento con 40 mg cada 2 semanas. Diversos estudios muestran que es un tratamiento eficaz y seguro en la inducción y mantenimiento de la respuesta en Enfermedad de Crohn en pacientes con pérdida de respuesta o intolerancia a Infliximab. Es bien tolerado en pacientes previamente tratados con IFX, presentando respuestas similares a los pacientes que no han recibido previamente tratamiento con otro tipo de terapia biológica. Parece una estrategia terapéutica útil en el tratamiento de las manifestaciones extraintestinales de Enfermedad de Crohn. Estudios a largo plazo, han demostrado tasas de remisión libre de esteroides importantes en aquellos pacientes que reciben dosis de mantenimiento en comparación con quienes únicamente reciben la dosis de inducción.<sup>22-27</sup>

**C) Certolizumab pegol (CZP).** El certolizumab pegol es la fracción Fab pegilada (unida a

polietilenglicol) de un anticuerpo anti-Factor de Necrosis Tumoral humanizado, que no cuenta con la región FC (región de fijación del complemento), por lo que no causa citotoxicidad directa, disminuye formación de autoanticuerpos y no atraviesa la barrera placentaria. El componente pegol le confiere una vida media más prolongada, por lo que se requiere una dosis menos frecuente del medicamento. Ha demostrado eficacia clínica para la inducción y mantenimiento de remisión en pacientes con Enfermedad de Crohn con actividad moderada o severa, así como en presencia de complicaciones (fístulas). El CZP ha mostrado eficacia aun en pacientes que han fracasado con otros anticuerpos anti-FNT. La dosis estándar del medicamento es de 400 mg subcutáneos a la semana 0, 2 y 4 como inducción y mantenimiento con 400 mg cada 4 semanas, pero en pérdida de la respuesta a la dosis habitual, se han logrado tasas de remisión de hasta 83.33% al intensificar la dosis a 200 mg cada 2 semanas, sin incrementar la dosis neta administrada. En caso de recurrencias durante la etapa de mantenimiento, se puede dar un esquema de reinducción con CZP que se asocia con altas tasas de respuesta y remisión en pacientes con Enfermedad de Crohn activa.<sup>28-37</sup>

## Conclusiones

La falta de respuesta satisfactoria de un número significativo de pacientes al tratamiento tradicional "a la alza o ascendente", pudiera justificar un abordaje terapéutico "a la baja o descendente", principalmente en un subgrupo de pacientes de alto riesgo de complicaciones. Probablemente algunos pacientes se puedan beneficiar de la administración temprana de inmunosupresores, anticuerpos anti-FNT o la combinación de ambos. El reto actual consiste en identificar a los pacientes que desarrollarán complicaciones o serán refractarios al tratamiento en el futuro, para ofrecerles en fases tempranas de la enfermedad un tratamiento más agresivo. Estudios recientes han mostrado que la población de pacientes pediátricos y adolescentes, pueden presentar enfermedad con actividad más severa y mayor requerimiento de hospitalizaciones, así como un riesgo incrementado de cirugía (12% en los 4 años siguientes al diagnóstico),

por lo que pudiera ser recomendable un abordaje terapéutico más agresivo en ellos utilizando de manera temprana inmunomoduladores y/o terapia biológica para cambiar la historia natural de la enfermedad. Aún queda por determinar si el abordaje ideal de estos pacientes debe ser sólo con uso de inmunomoduladores, sólo con anticuerpos anti-FNT o la combinación de ambos, pero se está llevando a cabo un estudio (SONIC) que se espera responda esta interrogante.<sup>2, 38-41</sup>

## Bibliografía

- Sandborn WJ. Biologics In IBD: First Line Therapy? In 2008 AGA Institute Spring Postgraduate Course Syllabus. Gastroenterology and Hepatology. *Challenges and Controversies* 2008;207-224.
- Oldenburg B, Hommes D. Biological Therapies in Inflammatory Bowel Disease: Top-down or Bottom-up? *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23(4):395-399.
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allart CF *et al*. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Ann Int Med* 2007;146:406-15.
- Sandborn WJ, Karstadt R, Barrett R *et al*. MMX[TM] mesalamine is effective for the maintenance of remission of mild-to-moderate ulcerative colitis irrespective of patients' previous relapse history. *Am J Gastroenterol* 2007;102:S461. American College of Gastroenterology [#935].
- Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M *et al*. Once-daily, high concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:66-75.
- Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P *et al*. Effect of once or twice daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:95-102.
- D'Inca R, Paccagnella M, Cardin R *et al*. Which 5-ASA? Variation in Colonic Mucosal Concentration of Different Pharmaceutical mesalamine Formulations. *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-206. AGA Abstracts [#S1230].
- Kornbluth A, KISSOUS-HUNT M, George J *et al*. Efficacy and safety of open-label rifamixin as maintenance therapy for mild-moderate Crohn's disease refractory to multiple medical therapies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:S468. American College of Gastroenterology [#952].
- Guslandi M, Giollo P, Testoni PM. Beclometasone dipropionate + mesalamine enemas for refractory ulcerative proctitis. A retrospective analysis. *Am J Gastroenterol* 2007;102:S493. American College of Gastroenterology [#926].
- Gisbert JP, Comolón F. Azathioprine (AZA) and Mercaptopurine (MP)-Induced Myelotoxicity in Patients with Inflammatory Bowel Disease (IBD): A Systematic Review. *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-208. AGA Abstracts [#S1240].
- Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD *et al*. Serovius infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621-30.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR *et al*. Maintenance Infliximab for Crohn's Disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002;359:1541-9.
- Maldonado-Pérez B, González-López C, Caunedo-Álvarez A *et al*. Tratamiento de Mantenimiento con Infliximab en Fístulas de la Enfermedad de Crohn. Factores Predictivos de Respuesta Completa en Nuestra Experiencia. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100(Supl. I):5. Congreso Anual de la Sociedad Española de Patología Digestiva. [HBO004].
- Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M *et al*. Maintenance Q8 Therapy of Crohn's Disease with Infliximab Is Associated with Endoscopic Mucosal Healing in the Long-Term. *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-133. AGA Abstracts [#919].
- Ferrante M, D'Haens G, Dewit O *et al*. Efficacy of Infliximab in Refractory Pouchitis and CD-Related Complications of the Pouch: A Belgian Case Series. *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-68. AGA Abstracts [#497].
- Schnitzler F, Fidler H, Ferrante M *et al*. Infliximab Therapy for Refractory Crohn's Disease (CD) Decreases the Long-Term Need For Bowel Surgery. *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-134. AGA Abstracts [#923].
- Barreiro M, Lorenzo A, Mera J, Domínguez E. Estudio Piloto Prospectivo, Abierto para Evaluar la Eficacia Clínica y la Curación Mucosa con Infliximab en los Pacientes con Colitis Ulcerosa Corticoides dependientes. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100(Supl. I):46. Congreso Anual de la Sociedad Española de Patología Digestiva. [HBP0010].
- Beleta E, Casellas F, Masachs M *et al*. La Inducción de Remisión con Infliximab de la Colitis Ulcerosa Mejora la Calidad de Vida a las 6 Semanas. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100(Supl. I):54. Congreso Anual de la Sociedad Española de Patología Digestiva. [HBP0025].
- Papa A, De Vitis I, Guidi L *et al*. Mucosal Healing in Ulcerative Colitis Patients in Long-Term Therapy with Infliximab. *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-209. AGA Abstracts [#S1245].
- Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Feagan B *et al*. The ACT Trials: Incremental Benefit of Second and Third Induction Doses of Infliximab in Patients with Moderately-to-Severely Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-492. AGA Abstracts [#T1139].
- Present DH, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ. Infliximab Treatment for Ulcerative Colitis: Clinical Response, Clinical Remission, & Mucosal Healing in Patients with Moderate or Severe Disease in the Active Ulcerative Colitis Trials (ACT1 & ACT2). *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-493. AGA Abstracts [#T1142].
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P *et al*. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's Disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007;132:56-65.
- López-Palacios N, Mendoza JL, Taxonera C *et al*. Tratamiento de Inducción y Mantenimiento con Adalimumab en Pacientes con Enfermedad de Crohn. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100 (Supl. I):56. Congreso Anual de la Sociedad Española de Patología Digestiva. [HBP0030].
- Lomas KG, Sandborn WJ, D'Haens G *et al*. Adalimumab Maintains Long-Term Remission in Moderately to Severely Active Crohn's Disease After Infliximab Failure: 1-Year Follow-Up of Gain Trial. *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-133. AGA Abstracts [#920].
- Lichtinger S, Binion DG, Wolf DC *et al*. Adalimumab Safety in Patients with Crohn's Disease and Previous Exposure to Infliximab: CHOICE Trial. *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-489. AGA Abstracts [#T1127].
- Villar M, Lugo A, Sierra E *et al*. Resultados a Largo Plazo del Manejo de las Manifestaciones Extraintestinales de la Enfermedad de Crohn con Adalimumab. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100 (Supl. I):43. Congreso Anual de la Sociedad Española de Patología Digestiva. [HBP0005].
- Hanauer SB, Kamm MA, Panaccione R. Steroid-Free Remission Over 2 Years in Crohn's Patients Receiving Adalimumab: the Open-Label Extension of the CHARM Trial. *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-490. AGA Abstracts [#T1131].
- Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrence I *et al*. Certolizumab pegol maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2007;357:239-50.
- Vermiere S, Abreu MT, D'Haens G *et al*. Efficacy and Safety of Certolizumab Pegol in Patients with Active Crohn's Disease Who Previously Lost Response or Were Intolerant to Infliximab: Open-Label Induction Preliminary Results of the Welcome Study. *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-67. AGA Abstracts [#494].
- Lichtenstein GR, Colombel JF, Bloomfield R *et al*. Long-Term Safety of An Anti-TNF Drug By Duration of Exposure Compared to Non-Anti-TFN Exposed Patients with Crohn's Disease: Novel Data from the Certolizumab Pegol Development Program. *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-68. AGA Abstracts [#496].
- Lichtenstein GR, Mitchev K, D'Haens G. Re-Induction with Certolizumab Pegol Following Disease Exacerbation During Maintenance Therapy Is Effective to Regain Response and Remission. *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-488. AGA Abstracts [#T1120].
- D'Haens G, Mitchev K, Sandborn WJ. Response and Remission At 18 Months of Certolizumab Pegol in Patients with Active Crohn's Disease Is Not Influenced by Rapidit or Magnitude of Induction: An Analysis of PRECISE 2 and 3. *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-489. AGA Abstracts [#T1126].
- Schreiber S, Panes J, Mason D *et al*. Efficacy and Tolerability of Certolizumab Pegol Are Sustained Over 18 Months: Data from PRECISE 2 and Its Extension Studies (PRECISE 3 and 4). *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-490. AGA Abstracts [#T1133].
- Hommes D. Response to Certolizumab Pegol Induction Is Not Steroid-Dependent in Patients with Active Crohn's Disease. *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-494. AGA Abstracts [#T1149].
- Feagan B, Colombel JF, Present DH *et al*. Co-Administration of Certolizumab Pegol with Immunosuppressants and/or Corticosteroids Is Not Associated with An Increased Risk of Adverse Events with Crohn's Disease: Analysis of Pooled Data. *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-493. AGA Abstracts [#T1141].
- Hinojosa J, Maroto N, Oltra L *et al*. Certolizumab Pegol 200 mg cada dos semanas en un paciente con respuesta a largo plazo a 400 mg cada 4 semanas: Tratamiento de la Pérdida de Respuesta sin Incremento de Dosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100 (Supl. I):50. Congreso Anual de la Sociedad Española de Patología Digestiva. [HBP0019].
- Fernández-Blanco I, Hinojosa J, Cara C. Eficacia de la Terapia de Intensificación con Certolizumab Pegol en Pacientes con Enfermedad de Crohn Incluidos en un Programa de Uso Compasivo. *Rev Esp Enferm Dig* 2008;100 (Supl. I):51. Congreso Anual de la Sociedad Española de Patología Digestiva. [HBP0020].
- Arnaud-Pigneur B, Seksik P, Girardet JP *et al*. Is Pediatric-Onset Crohn's Disease More Severe? *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-497. AGA Abstracts [#T1161].
- Otely AR, Hyams JS, Markowitz J *et al*. Surgery in a Prospective Followed Cohort of Pediatric Patients with Crohn's Disease (CD). *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-489. AGA Abstracts [#T1164].
- Dawson R, Hefferon M, Croft N *et al*. IBD in Adolescence: A Case Control Study of Disease Extent and Therapeutic Strategy. *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-506. AGA Abstracts [#T1201].
- Beaulieu DB, Mulcaire-Jones M, Ananthakrishnan AN. Increasing Crohn's Disease Severity Over Time: Correlating Interval to First Surgery with Decade of Diagnosis. *Gastroenterology* 2008;134(4) Suppl 1:A-504. AGA Abstracts [#T1191].

# Colitis ulcerativa crónica idiopática

Dr. Luis Charúa Guindic

Jefe de la Unidad de Coloproctología del Servicio de Gastroenterología, Hospital General de México. Distrito Federal, México

La colitis ulcerativa crónica idiopática es una enfermedad de etiología aún desconocida, relacionada con factores genéticos y ambientales, con datos que involucran una desregulación del sistema inmune y cuyo tratamiento curativo disponible es únicamente la cirugía. El diagnóstico lo establecen la historia clínica, el examen físico, los hallazgos endoscópicos e histopatológicos.<sup>1,2</sup>

Su incidencia es mayor en los países industrializados, con una diferencia norte-sur; es más común en Inglaterra, Noruega y Suecia al compararse con los países del sur de Europa; la incidencia más alta se encuentra en Islandia 24.5/100,000 habitantes.<sup>3</sup> Este mismo fenómeno se observa aún entre los estados del norte con relación a los localizados en el sur dentro de un mismo país.<sup>4</sup> En Norteamérica, la incidencia es de 2.2 a 14.3 casos por 100,000 habitantes/año y una prevalencia de 37 a 246 casos por 100,000 habitantes/año; para el 2003 se calculaban unos 780,000 pacientes con esta enfermedad en Estados Unidos de América y Canadá.<sup>2</sup> En México se calcula una incidencia de 0.2 a 4.89% y no se tiene conocimiento preciso de la prevalencia en la población de adultos.<sup>4,5</sup> Afecta en igual número a hombres y mujeres, con dos picos de incidencia máxima; el primero entre los 15 y 30 años y el segundo de los 55 a los 80 años.

Sin importar la extensión de la enfermedad, el riesgo de desarrollar cáncer es del 2% a los 10 años, 8% a los 20 años y 18% a los 30 años (0.4% por año); los pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer son aquellos con una afección extensa del colon, 8 o más años de tiempo de evolución de la enfermedad, antecedente familiar de cáncer colorrectal, colangitis esclerosante primaria e inicio de la colitis a una edad temprana.<sup>1,6,7</sup> La colitis ulcerativa de larga evolución ha sido considerada en el caso de la colitis extensa cuando es mayor de 8 años y de 10 años cuando sólo es de

lado izquierdo. En la colitis izquierda y en la extensa se recomienda vigilancia con colonoscopia de preferencia a los 8 años de haberse iniciado la enfermedad; la frecuencia del estudio endoscópico dependerá de los hallazgos de las biopsias. Si éstas son negativas a displasia, se pueden realizar de 1 a 2 años; después de 2 colonoscopias negativas, pueden espaciarse a cada 3 años hasta que se cumplan 20 años con el padecimiento; después se continuará con el seguimiento cada 1 a 2 años. En caso de encontrar displasia se sugiere tratamiento quirúrgico. En los pacientes con colangitis esclerosante primaria, se sugiere iniciar al momento del diagnóstico con seguimientos anuales.<sup>8</sup>

La gravedad del padecimiento se evalúa a través de diferentes escalas en: remisión, leve, moderado y grave; la definición de remisión más utilizada es la presencia de  $\leq 3$  evacuaciones al día sin sangre y sin urgencia. Múltiples escalas se han creado para determinar la actividad de la enfermedad, información que es necesaria para iniciar el tratamiento de los pacientes y determinar si una vez iniciado está siendo efectivo. Los parámetros propuestos por Truelove y Witts son los utilizados en la mayoría de los centros hospitalarios para realizar una evaluación clínica diaria.<sup>1</sup> Sin embargo, la escala de Mayo es una opción adecuada y más completa, por el hecho de incorporar en los mismos parámetros la friabilidad de la mucosa evaluada por colonoscopia o rectosigmoidoscopia.<sup>1,9</sup> Aún no existe un acuerdo sobre cuál es la mejor escala para la valoración de la actividad de la enfermedad.<sup>1,10</sup> Los criterios modificados de Barón se utilizan con bastante frecuencia para indicar la actividad de la enfermedad durante una sigmoidoscopia; ellos son: grado 1 (leve), sin sangrado espontáneo o al contacto ligero sin patrón vascular visible; grado 2 (moderado), sangrado al contacto ligero, pero no sangrado espontáneo; grado 3 (grave), sangrado

espontáneo y al contacto ligero.<sup>11</sup> Es importante asentar en las notas clínicas la gravedad del padecimiento y el medicamento al cual está respondiendo (mesalazina, esteroide, inmunomodulador o biológico).

Dentro de los indicadores importantes para evaluar la respuesta al tratamiento figuran: disminución de la actividad en más del 30% de acuerdo con el índice utilizado, un menor sangrado rectal y del subíndice endoscópico, recaída (aumento de puntaje de la escala utilizada); sin embargo, el sangrado rectal, un incremento en el número de las evacuaciones y friabilidad de la mucosa son componentes necesarios para hablar de ésta. La recaída temprana es cuando se presenta en un periodo menor a los 3 meses de haber alcanzado una remisión. Una recaída infrecuente se presenta una vez al año, frecuente dos o más veces al año y es continúa cuando no existen periodos de remisión.<sup>1,7-11</sup>

La colitis refractaria a esteroide se presenta cuando después de 4 semanas con tratamiento de prednisolona (o equivalente) de 0.75 mg/kg/día el paciente continúa con actividad de la enfermedad. La colitis dependiente de esteroides es aquella que se activa dentro de los 3 primeros meses de haber suspendido el esteroide, o cuando no se puede disminuir la prednisolona a menos de 10 mg/día dentro de los 3 meses de haber iniciado el tratamiento.<sup>1</sup>

En los pacientes que presentan reactivación o son refractarios al tratamiento, se recomienda realizar cultivos de materia fecal buscando infección por *Clostridium difficile*; una recosigmoidoscopia flexible ayudará a descartar una colitis pseudomembranosa y en pacientes inmunocomprometidos (inmunomoduladores), debe investigarse una infección por *citomegalovirus*.<sup>1</sup>

Las manifestaciones extraintestinales<sup>12-16</sup> aparecen en 25% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y se dividen en tres clases distintas: **Clase I.** Enfermedades mediadas por compromiso inmunológico. Aquí hay dos grupos: el primero incluye aquellas manifestaciones reactivas asociadas con la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal y, por lo tanto, reflejan un mecanismo patogénico (artritis, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, estomatitis aftosa, iritis y uveítis). El segundo grupo incluye enfermedades autoinmunes independientes que sólo reflejan una mayor susceptibilidad a la autoinmunidad. Éstas no se consideran específicas de la enfermedad

inflamatoria intestinal (espondilitis anquilosante, cirrosis biliar primaria, alopecia areata y tiroiditis autoinmune). **Clase II.** Complicaciones directamente relacionadas con enfermedad inflamatoria intestinal crónica, como la uropatía obstructiva, malabsorción, nefrolitiasis y coleditiasis. **Clase III.** Manifestaciones que no están dentro de las dos anteriores, como la amiloidosis.

Existen dos modalidades para el tratamiento quirúrgico: 1) cirugía urgente y 2) cirugía electiva. Para los pacientes con colitis grave, con más de 5 días de evolución sin mejoría y en aquellos que ya presentan una complicación como un megacolon tóxico, hemorragia masiva, obstrucción o una perforación, la colectomía subtotal con ileostomía terminal es la mejor alternativa. Una vez que las condiciones del paciente se estabilicen, se procede a realizar la proctectomía y la creación de un reservorio ileal.

En pacientes con enfermedad intratable, cuando no se controlan los síntomas con medicamentos o hay una respuesta inadecuada a los mismos o aparecen efectos adversos o complicaciones por la utilización de estos fármacos, está indicado un procedimiento electivo; otras indicaciones de la cirugía son el retraso en el crecimiento en los niños, la presencia de lesiones asociadas a displasia no adenomatosa, displasia de alto grado, displasia de bajo grado asociada a una estenosis, profilaxis para cáncer, hemorragia recurrente, manifestaciones extraintestinales y carcinoma; en algunos casos se ha sugerido a solicitud del paciente y falta de apego al tratamiento.

Holubar y cols.,<sup>17</sup> evaluaron la factibilidad y resultados a corto plazo de la cirugía de mínima invasión (CMI) en colitis ulcerativa fulminante que fueron sometidos a colectomía subtotal mínimamente invasiva, seguida de reservorio íleo-anal. Los resultados a corto plazo y la demografía fueron analizados de manera prospectiva. Cincuenta pacientes se sometieron a una CMI por colitis fulminante; de ellos, 50% fueron mujeres con una media de edad de 34 años; todos los pacientes tenían colitis refractaria a tratamiento: 96% con esteroides, 34% con terapia monoclonal, y 88% tenían 1 criterio de severidad de Truelove y Witts; 100% tenía al menos alguno de los siguientes: terapia con esteroides (prednisona, 40 mg/día), terapia con anticuerpos monoclonales (98%), hospitalización reciente (78%), pérdida de al menos 5 kg de peso (58%), anemia que requirió transfusiones (48%),

78% de los pacientes tenían 2 de los anteriores. De éstos, 50 (72%) fueron sometidos a cirugía laparoscópica y 28% fueron sometidos a laparoscopia mano asistida. El porcentaje de conversión fue del 6%; el intervalo medio entre la realización de la primera cirugía y el procedimiento restaurativo fue de 3.3 meses. De los 43 pacientes que fueron intervenidos para realizar proctectomía, cirugía restaurativa e ileostomía de protección, 95% pudieron ser completados con cirugía mínimamente invasiva. El promedio de estancia intrahospitalaria fue de 4 días para cada procedimiento.

Waters y cols.,<sup>18</sup> realizaron una investigación telefónica de los pacientes con CU, mayores de 18 años, que solicitaron información por internet. Los pacientes respondieron qué factores podrían ayudar a decidir sobre el empleo de medicación biológica como el infliximab. Se les pidió a los pacientes que seleccionaran el factor más importante. Se contactó a 427 pacientes con CU y se entrevistó a 294 pacientes. La edad media fue de 50 años; 204 (69,4%) eran mujeres. 61% de los encuestados sobre su medicación respondieron que sus síntomas estaban bajo control y 75% de ellos estaban experimentando dos o más recaídas al año. Un tercio (34%) de los encuestados clasificaron su CU como moderada a severa. Cuando se le preguntó sobre las opciones de tratamiento presentadas por su médico, 42% de los encuestados había discutido sobre la cirugía como su tratamiento y 18% indicó que su médico se refirió a la cirugía como una cura para la CU. La mitad (50%) recordó a su médico sólo una opción de drogas, y otros hablaron de varias opciones, 20% hizo hincapié en una droga en particular. Los pacientes indicaron que la cicatrización de la mucosa intestinal (74%) y evitar cirugía (73%) fueron características importantes a la hora de decidir utilizar un producto como el infliximab para tratar la CU. Dieron menos importancia al método de administración (23%) y al costo (19%). Las conclusiones fueron que aunque los médicos pueden concentrarse en la cirugía como una cura para la CU, los pacientes en este estudio estiman que la curación del daño intestinal y evitar la cirugía son sus razones más importantes para usar medicamentos. Los médicos y los pacientes deben discutir una amplia variedad de opciones terapéuticas para el tratamiento de la CU antes de considerar la cirugía.

La proctocolectomía restaurativa con reservorio ileal ha sido propuesta en todo el mundo como

el estándar quirúrgico; sin embargo, es una cirugía que conlleva riesgos como la inflamación del reservorio (pouchitis) que representa la complicación más frecuente a largo plazo. Algunas de las contraindicaciones para realizar una cirugía restaurativa son: 1) enfermedad de Crohn, 2) lesión de los esfínteres anales, 3) enfermedad anoperineal previa, y 4) comorbilidades. Una edad mayor de 60 años se asocia a un resultado poco satisfactorio de la cirugía.

Ferrante y cols.,<sup>19</sup> hicieron un estudio retrospectivo para evaluar la eficacia de infliximab en la inflamación del reservorio refractaria y en las complicaciones relacionadas con el reservorio, que en una proporción importante de pacientes con colitis ulcerosa sujetos a proctocolectomía con reservorio y anastomosis íleo-anal desarrollan complicaciones. En un promedio de 6.5 años, 19% de los pacientes desarrollaron una inflamación del reservorio crónica refractaria a los antibióticos, mientras que 5% desarrollaron fístulas del reservorio. La evidencia clínica en el uso de infliximab (IFX) en estos casos es limitado. Veintisiete de esos pacientes (12 mujeres, edad media 46 años) fueron tratados con IFX (5 mg/kg). Las indicaciones fueron inflamación del reservorio crónica refractaria ( $n = 19$ ), ileitis pre-reservorio ( $n = 11$ ) y/o fístula del reservorio ( $n = 6$ ). Para análisis posterior, los pacientes con inflamación del reservorio crónica refractaria o ileitis prerreservorio se agruparon (inflamación luminal refractaria,  $n = 24$ ). Todos los especímenes de las colectomías fueron reevaluados por un jefe de patólogos. La eficacia del IFX a corto plazo se evaluó en la semana 10. En dos pacientes el diagnóstico se cambió a enfermedad de Crohn después de revisar el colon reseado. La inflamación refractaria intraluminal y fístula del reservorio, se desarrollaron en una mediana de 8.3 (3.0 a 15.7) y 3.3 (1.8 a 5.1) años, respectivamente. Antes de IFX, todos los pacientes habían sido tratados con antibióticos, 41% con 5-ASA, 7% con pre y probióticos, 26% con corticoides y un 54% con agentes inmunosupresores. Después de 10 semanas, 88% de los pacientes con inflamación luminal refractaria mostraron respuesta clínica (14 parcial y 7 completo) y en 5 de 6 pacientes (83%) la fístula tuvo respuesta positiva (3 parcial y 2 completos).

Chessin y cols.,<sup>20</sup> estudiaron en forma prospectiva, a pacientes a los que se les realizó proctocolectomía restaurativa (PCTR) con íleo-ano anastomosis y reservorio anal para recabar datos demográficos,

clínicos y patológicos. Se envió un cuestionario a los pacientes con preguntas de contenido clínico, sexual y funcional, incluyendo el índice de severidad de incontinencia fecal (FISI) y el marcador de calidad global de vida de la Cleveland Clinic. La proctocolectomía restaurativa con íleo-ano anastomosis y reservorio anal, es la operación más frecuentemente realizada en pacientes con colitis ulcerativa y poliposis adenomatosa familiar. La vigilancia publicada previamente muestra un porcentaje de fuga del reservorio de 7 a 8% posterior al procedimiento restaurativo. Sin embargo, existe inquietud en cuanto a los resultados funcionales a largo plazo, que pudieran alterarse con la presencia de dehiscencia de anastomosis en la línea de engrapado del reservorio. Por lo anterior, evaluaron a los pacientes tratados con PCTR para determinar si las complicaciones sépticas se asociaron con peores resultados funcionales a largo plazo. Estudiaron a 817 pacientes que se encontraron disponibles para su seguimiento, 374 (46%) completaron los cuestionarios y comprendieron la población del estudio. Con una mediana de seguimiento de 102 meses, 60 pacientes (16%) presentaron una fuga de anastomosis. Comparamos los 2 grupos con respecto a las variables clínicas y los resultados y las conclusiones fueron que las complicaciones sépticas posteriores a una PCTR no afectan en forma adversa la calidad de vida ni los resultados funcionales a largo plazo. El uso de medicamentos antidiarreicos y la incidencia de inflamación del reservorio no se incrementan en aquellos pacientes con fuga de anastomosis. Sin embargo, a pesar de que la pérdida del reservorio o una ileostomía permanente es rara, esto es significativamente más probable en pacientes que han tenido una complicación séptica.

Clark,<sup>21</sup> evaluó la colectomía total laparoscópica e ileostomía para colitis aguda severa. Este estudio se basó en una serie de datos prospectivos de cirugía colorrectal laparoscópica en 2400 casos. El objetivo de este estudio fue observar la seguridad y resultados a corto plazo. Se incluyeron pacientes con colitis aguda severa a los que se les realizó colectomía total laparoscópica con ileostomía terminal y cierre distal. El uso de infliximab y ciclosporina fue anotado. Ochenta y un pacientes fueron incluidos; de ellos, 80 tenían colitis ulcerativa y uno tenía enfermedad de Crohn. El promedio de edad fue de 32 años (rango 16 a 64), la mediana de peso fue de 70 kg (rango 41 a 120); el

tiempo quirúrgico promedio fue de 170 min (rango 70 a 300); el promedio de estancia intrahospitalaria fue de 6 días (4 a 23). No hubo mortalidad. Nueve pacientes (11%) presentaron complicaciones y uno se convirtió a procedimiento abierto. No hubo reingresos por oclusión intestinal por adherencias. Las conclusiones fueron que en manos experimentadas, la colectomía total laparoscópica puede realizarse en forma segura con baja morbilidad y mortalidad. Esto compara favorablemente la técnica laparoscópica con resultados históricos de cirugía abierta.

Yun y cols.,<sup>22</sup> estudiaron a 104 pacientes para evaluar la seguridad y factibilidad de cirugía laparoscópica como tratamiento inicial para la colitis ulcerativa. Estos pacientes se habían sometido a procedimiento laparoscópico como tratamiento inicial para la colitis ulcerativa y se evaluó su papel con respecto a los escenarios clínicos, ya sean de urgencia o electivos. Ciento un pacientes se sometieron a proctocolectomía restaurativa (PR) (55.5%) o colectomía total abdominal (CTA) con técnica laparoscópica (44.5%) para la colitis ulcerativa como procedimiento inicial. La PR se asoció con un puntaje de ASA significativamente más bajo, actividad menos severa de la colitis ulcerativa, menor uso de esteroide, menor empleo de ciclosporina, 2 o menos inmunomoduladores y mayor cantidad de procedimientos electivos. La CTA se realizó más frecuentemente en pacientes con CUCI de poca duración, mayor severidad e inflamación refractaria. La PR se asoció con tiempos operatorios mayores, incisiones mayores y mayor hemorragia. Las complicaciones mayores ocurrieron en 14 pacientes (13.9%), sin diferencia significativamente estadística entre la PR y la CTA ( $p = 0.563$ ). En la PR con inmunomoduladores, 3 tuvieron un riesgo significativo para complicaciones mayores como dehiscencia de anastomosis y absceso pélvico ( $p = 0.042$ ). Las conclusiones fueron que la PR laparoscópica o la CTA, pueden ser realizadas de manera segura como procedimientos quirúrgicos iniciales para la colitis ulcerativa. La CTA es útil aun en circunstancias de urgencia o emergencia. Los pacientes con inflamación severa con la utilización de agentes inmunomoduladores suelen no ser sometidos a un procedimiento restaurativo en forma inicial. Los pacientes que se sometieron a una PR con inmunomoduladores preoperatorios tuvieron mayor porcentaje de complicaciones.

Con el fin de investigar los resultados de las reoperaciones en pacientes portadores de una proctectomía restaurativa con reservorio ileal y anastomosis anal (RIAA) para definir cualquier factor predictivo de éxito en la cirugía de rescate del reservorio, Belizon y cols.,<sup>22</sup> revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes portadores de un reservorio íleo-anal que se sometieron a una reoperación para rescatarla o para reseccionarla. El rescate exitoso del reservorio fue considerado cuando un reservorio se encontraba intacto y funcional, con buena a excelente continencia y satisfacción del paciente. Setenta y tres pacientes portadores de un RIAA fueron sometidos a reoperación; de ellos, 59 con la finalidad de rescatar el reservorio y en 13 para resección del mismo. En dieciséis pacientes se reconstruyó el reservorio, 8 con éxito (50%); en 13, el reservorio se avanzó, con 69% de éxito; en 9, se practicó interposición de gracilis, con un porcentaje de éxito del 33%. Treinta y siete pacientes se sometieron a un procedimiento local perianal para el control de la sepsis perianal, con porcentaje de éxito del 81%, no obstante que 9 de estos pacientes requirieron posteriormente cirugía. Después de 2.8 procedimientos, el porcentaje promedio de éxito para la cirugía de rescate del reservorio íleo-anal fue del 78%. No hubo correlación entre el número de procedimientos de rescate del reservorio íleo-anal y la falla. Los 13 pacientes sometidos a resección parcial del reservorio fueron finalmente diagnosticados como enfermedad de Crohn.

## Bibliografía

1. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, Reinisch W, Geboes K, Barakauskiene A *et al*. European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2008;2:1-23.
2. Loftus EV. Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence, and Environmental Influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.
3. Binder V. Epidemiology of IBD during the twentieth century: an integrated view. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004;18:463-79.
4. Rodríguez-Leal GA. Enfermedad inflamatoria intestinal: Epidemiología y patogénesis. *Médica Sur* 2001;8:84-9.
5. Sanjurjo GJL, Aranda JG, Garduño DR, García-Manzo NT. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI) MESA 1. Diagnóstico. Utilidad de los datos clínicos y análisis de laboratorio. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:136-7.
6. Hulten L. The Cancer Risk in Longstanding Ulcerative Colitis: Surveillance Colonoscopy and Prophylactic Surgery. En: Delaini GG. *Inflammatory Bowel Disease and Familial Adenomatous Polyposis*. Springer 2006 Italia 265-72.
7. Bosques PF, Bernal SG, Durán RO *et al*. Tratamiento de CUCI grave y conducta de seguimiento para evaluar el riesgo de cáncer. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:136-46.
8. Khorrani-Mashhadi S, Traperó M, Gisbert JP, Gomez-Dominguez E, Mate-Jimenez J. A pilot study on the endoscopic surveillance of colorectal dysplasia and cancer in long-standing ulcerative colitis. *Rev Esp Enferm Dig* 2005;97:16-23.
9. Ahmadi AA, Polyak S. Endoscopy/Surveillance in Inflammatory Bowel Disease. *Surg Clin N Am* 2007;87:743-62.
10. Azzolini F, Pagnini C, Camellini L *et al*. Proposal of a New Clinical Index Predictive of Endoscopic Severity in Ulcerative Colitis. *Dig Dis Sci* 2005;50:246-51.
11. Seo M, Okada M, Maeda K, Oh K. Correlation Between Endoscopic Severity and the Clinical Activity Index in Ulcerative Colitis. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2124-30.
12. Pérez MJ, Bernal RR, Navarrete CT, Sobrino CS, Charúa GL *et al*. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerativa crónica idiopática (CUCI) MESA 4. Tratamiento de la CUCI leve a moderada. Inducción de la remisión y su mantenimiento. *Rev Gastroenterol Mex* 2007;72:136-9.
13. Kornbluth A, Sachar D. Practice Guidelines. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults (Update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1371-85.
14. Lebowitz M, Lebowitz O. Cutaneous Manifestations of Inflammatory Bowel Disease. *Infl Bowel Dis* 1998;4:142-8.
15. Barrie A, Plevy S. Treatment of Immune-Mediated Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease with Infliximab. *Gastroenterol Clin N Am* 2006;35:883-93.
16. Danese S, Semeró S, Papa A, Roberto I, Scaldarferri F, Fedeli G *et al*. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2005;11:7227-36.
17. Holubar SD, Larson DW, Dozois EJ, Pattana-arun J, Pemberton JH, Cima RR. Minimally invasive subtotal colectomy and ileal pouch-anal anastomosis for fulminant ulcerative colitis: Feasibility and short-term outcomes. 2008 ASCRS Annual Meeting/Tripartite Meeting.
18. Waters HC, Kelly J, Rahman MI. Important factors when considering treatment for ulcerative colitis. *Digestive Disease Week. AASLD, AGA, ASGE, SSAT; 2008, Abstracts*.
19. Ferrante M, D'Haens G, Dewit O, Baert FJ, Geboes K, Van Assche GA, Vermeire S, Rutgeerts P. Efficacy of infliximab in refractory pouchitis and CD-related complications of the pouch: A Belgian case series. *Digestive Disease Week. AASLD, AGA, ASGE, SSAT; 2008, Abstracts*.
20. Chessin DB, Gorfine SR, Bub DS, Royston A, Wong D, Salinas H, Bauer JJ. Not impair functional outcome: Long term follow-up from a specialty center. 2008 ASCRS Annual Meeting/Tripartite Meeting.
21. Clark DA. Laparoscopic total colectomy and ileostomy for acute severe colitis. 2008 ASCRS Annual Meeting/Tripartite Meeting.
22. Yun S, Trencheva K, Sonoda T, Milsom JW. Safety and feasibility of laparoscopic surgery as an initial treatment for ulcerative colitis. 2008 ASCRS Annual Meeting/Tripartite Meeting.

# Estreñimiento crónico e incontinencia fecal

Dr. José María Remes-Troche

Laboratorio de Fisiología Digestiva y Motilidad Gastrointestinal, Instituto de Investigaciones Médico-Biológicas, Universidad Veracruzana, Veracruz.

## Introducción

Los trastornos anorrectales son padecimientos frecuentes en la población, que impactan significativamente la calidad de vida. En las últimas décadas han habido importantes avances tecnológicos que han permitido un mejor conocimiento de la fisiopatología del estreñimiento crónico (EC) y la incontinencia fecal (IF), como por ejemplo la manometría anorrectal de estado sólido, la endosonografía anal y las pruebas neurofisiológicas. La identificación de los mecanismos que condicionan estos trastornos ha permitido el desarrollo de nuevos medicamentos y modalidades terapéuticas. En esta revisión, se destacan los avances más recientes respecto a la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento de EC y la IF.

## Estreñimiento

**Epidemiología.** Estudios previos estiman que el EC afecta entre 2 y 20% de la población general y anualmente es responsable de más de 2.5 millones de visitas médicas y de 92,000 hospitalizaciones.<sup>1</sup> Si consideramos que al 85% de estos pacientes en algún momento se les prescribe algún laxante, los costos relacionados con este problema son extremadamente altos. Por ejemplo, en un estudio presentado en la pasada DDW 2008, se estimó que el costo de atención médica y utilización de recursos en sujetos con diagnóstico de EC, de acuerdo con criterios de Roma III, es significativamente mayor (costo anual promedio de 7510 dólares) que sujetos controles (4734 dólares) y que en sujetos con algunos síntomas de estreñimiento, pero que no se pudieron diagnosticar de acuerdo con Roma III (5214 dólares).<sup>2</sup>

**Definición: Qué entender por estreñimiento.**

El EC es un trastorno cuyo diagnóstico se basa

en sus características sintomáticas. Aunque tradicionalmente, se ha utilizado el término de estreñimiento para describir la baja frecuencia de evacuaciones, la mayoría de los pacientes con estreñimiento refieren uno o más de los siguientes síntomas: evacuaciones duras, esfuerzo excesivo, sensación de evacuación incompleta, sensación de “obstrucción” del canal anal y ocasionalmente la realización de maniobras digitales para asistir la defecación. Esta amplia gama de síntomas que parecieran reflejar lo mismo, también resulta ser confuso entre los profesionales de la salud. Por ejemplo, un estudio multicéntrico que evaluó las actitudes y conceptos respecto a la definición de EC, reveló que 96% de los gastroenterólogos ( $n = 50$ ) y 92% de los médicos familiares ( $n = 150$ ) utilizan la baja frecuencia de evacuaciones como el criterio primario y más importante para la definición de EC.<sup>3</sup> Sin embargo, otros síntomas clave para el diagnóstico fueron considerados con menor frecuencia: heces duras y secas 66 y 60%, respectivamente; y pujo excesivo 44 y 36%. Aun más interesante fue el hecho de que todos los médicos consideraron que el patrón de frecuencia normal de evacuaciones puede variar de dos a tres al día, hasta una cada tercer día; sin embargo, sólo 29% de los gastroenterólogos y 9% de los médicos familiares utilizan los criterios de Roma III con fines diagnósticos en su práctica médica.<sup>3</sup>

**Fisiopatología.** Aunque la mayoría de las veces el estreñimiento es consecuencia de alteraciones funcionales primarias del colon y el anorrecto, también puede estar relacionado con el uso de medicamentos, con lesiones anatómicas, enfermedades metabólicas y neurológicas (estreñimiento secundario). Si se excluye una causa secundaria, se considera que el estreñimiento es primario o idiopático, y algunas de las alteraciones observadas en

estos sujetos son la disminución en el número de las contracciones colónicas propagadas de alta amplitud, aumento no coordinado de la actividad motora del colon distal, disminución en el número de neuronas en los plexos mientéricos que expresan la sustancia P, disminución en la producción de neurotransmisores inhibitorios como óxido nítrico y péptido intestinal vasoactivo, y disminución en el número de las células intersticiales de Cajal.<sup>4</sup> Chandrasekharan y cols., demuestran que los receptores de adenosina, también juegan un papel determinante en la regulación sensitivo-motora del colon.<sup>5</sup> Un modelo experimental con ratones *knock out* para receptores de adenosina 2b, mostró que en estos animales la concentración de neuronas liberadoras de óxido nítrico es menor y que la capacidad para relajarse del colon distal es anormal.<sup>5</sup>

**Diagnóstico.** En la actualidad se reconoce que clínicamente el EC se puede clasificar en 3 subgrupos, esto basado en los estudios de tránsito colónico y de manometría anorrectal: 1) estreñimiento con tránsito colónico lento (inercia colónica), 2) disfunción del piso pélvico (disinergia del piso pélvico) y 3) estreñimiento con tránsito colónico normal (estreñimiento funcional).<sup>6</sup> Aunque esta clasificación es muy utilizada, la exactitud diagnóstica de estas pruebas se desconoce. En esta pasada reunión de la DDW, en un estudio en sujetos con estreñimiento refractario a tratamiento médico (> 6 meses) a los que se les realizó manometría anorrectal, manometría colónica y estudio con marcadores radiopacos, se reveló que: 1) independientemente del tránsito colónico, la disinergia del piso pélvico es una alteración muy frecuente (67% en sujetos con tránsito normal y 84% en sujetos con inercia colónica); 2) en los pacientes con inercia colónica (definida mediante manometría colónica), y 63% de los sujetos tienen un tránsito colónico lento demostrado mediante el estudio de marcadores, 3) estos hallazgos sugieren que los marcadores no son específicos para identificar inercia colónica, ya que tienen un valor predictivo positivo de tan sólo 44%.<sup>7</sup>

**Tratamiento.** Generalmente se ha recomendado que los sujetos con EC deban de recibir información adecuada respecto el consumo de fibra, ingesta suficiente de líquidos y realización de ejercicio. Sin embargo, la evidencia disponible es escasa respecto a la utilidad de estas medidas. Rao y cols.,<sup>8</sup> en un estudio prospectivo analizaron la utilidad del consejo dietético de “incrementar” la ingesta

de fibra en sujetos con disinergia del piso pélvico y estreñimiento. En este estudio, se revela que la mayoría de los pacientes que se saben estreñidos, habitualmente consumen adecuadas cantidades de fibra (media de 14 g), y que el consejo dietético tiene un efecto nulo en estos sujetos. Sin embargo, se demuestra que en 24% de los sujetos la ingesta de fibra es inadecuada, y que el consejo dietético de incrementar la ingesta de fibra tiene un efecto benéfico sobre los síntomas.<sup>8</sup>

En los últimos años, múltiples agentes farmacológicos habían prometido ser útiles para el manejo del EC. En esta reunión se presenta evidencia clínica sólida que respalda el uso de prucaloprida, lubiprostona y dexloiglumida. En el estudio denominado “Darwin”, un estudio fase III, doble ciego, placebo controlado durante 6 meses en donde se administró dexloiglumida (DEX) a sujetos con intestino irritable y estreñimiento; se demostró que DEX produce una respuesta clínica sostenida (evaluada mediante una escala global de síntomas) cuando se comparó con placebo (42% vs. 26%,  $p = 0.003$ ).<sup>9</sup> En este estudio no se reportaron eventos adversos serios. En otro estudio fase III, se evaluó la eficacia, seguridad y tolerancia del más avanzado y selectivo agonista de los receptores 5 HT4, prucaloprida, en pacientes estreñidos mayores de 65 años. En este estudio 300 pacientes (70% mujeres) recibieron placebo 1, 2 o 4 mg de prucaloprida una vez al día durante 4 semanas, y el objetivo primario fue determinar el número de sujetos que tuvieron > de 3 evacuaciones por semana.<sup>10</sup> La respuesta fue de 40, 32 y 32%, en los grupos de 1, 2 y 4 mg de prucaloprida respectivamente, mientras que la respuesta a placebo fue del 20%. Los síntomas más comúnmente asociados al medicamento fueron náusea, vómito y diarrea; ninguno de estos eventos fue considerado como serio. Finalmente, en un estudio multicéntrico que engloba 2 estudios fase III sobre la administración de un activador selectivo de los canales de cloro tipo-2, lubiprostona, se demostró que la administración de este medicamento (8 mcg bid) mejora “todos” los síntomas asociados a estreñimiento en pacientes que sufren síndrome de intestino irritable.<sup>11</sup>

Aunque en los últimos años se ha demostrado que la terapia de biorretroalimentación en sujetos con disinergia del piso pélvico es un tratamiento efectivo, sus efectos a largo plazo se desconocían. Whitehead y cols., reportan por primera vez sus resultados a 12 meses de un ensayo clínico controlado

que comparó biorretroalimentación *vs.* placebo *vs.* tratamiento farmacológico (diazepam) en pacientes con disinergia. A los 12 meses, 40% de los sujetos que habían recibido bioretro mantuvieron su mejoría clínica comparado contra 13 y 17%, de los sujetos que recibieron placebo y diazepam.<sup>12</sup> Estos resultados corroboran los efectos a largo plazo que tiene esta terapia en una población seleccionada de pacientes.

## Incontinencia fecal

**Epidemiología.** Uno de los estudios epidemiológicos más importantes respecto a IF, fue presentado en la pasada DDW. Whitehead, analizó los resultados de la encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Estados Unidos (NHANES) para determinar la prevalencia y caracterizar la IF en población americana.<sup>13</sup> De un total de 2079 hombres y de 2229 mujeres, la prevalencia reportada de IF fue de 7.7 y 8.8%, respectivamente. Esto corresponde a cerca de 8.4 millones de mujeres y 6.9 millones de hombres. En un subanálisis de este mismo estudio, se demuestra que el hecho de tener evacuaciones líquidas o acuosas (escala de Bristol 6 y 7) y una frecuencia mayor a 3 evacuaciones por día se asocia con una alta probabilidad de tener IF.<sup>14</sup>

El mismo grupo de autores reporta en una muestra de 1031 sujetos con IF (32% mujeres) que el costo anual promedio generado por este padecimiento es de 4387 dólares y que éste puede incrementarse de acuerdo con la gravedad de los síntomas. Por ejemplo, aquellos pacientes que tienen más de un episodio al mes estos costos, pueden ser cercanos a los 8100 dólares.<sup>15</sup>

**Factores de riesgo y mecanismos fisiopatológicos.** La IF frecuentemente es consecuencia de múltiples anomalías anatómicas y fisiológicas del anorrecto, y rara vez se debe a una sola alteración (80%). Aunque se pueden superponer, las alteraciones más comunes son las lesiones musculares del esfínter anal y el piso pélvico. La causa más común de lesión del esfínter anal es el trauma obstétrico.<sup>4</sup> Un estudio realizado en el Reino Unido en una cohorte de 1783 mujeres (edad promedio 50 años) a las que a todas se les realizó manometría anorrectal, latencia de nervios pudendos y ultrasonido endoanal, confirmó el hecho de que una mayor paridad se asocia a una mayor probabilidad de defectos en el esfínter anal interno y externo (RM 1.09, IC 1.01-1.18), y a una menor presión en reposo y en contracción ( $p = 0.001$ ).<sup>16</sup> Además, también

se demostró que a mayor edad mayor probabilidad de neuropatía pudenda.

Estudios recientes, utilizando manometría de alta resolución, endosonografía de 3D e imagen de resonancia magnética (IRM) del piso pélvico, han demostrado que el músculo puborrectal juega un papel primordial en la continencia. El grupo de la Universidad de San Diego, presentó un estudio en donde a 45 mujeres con antecedentes de al menos 1 parto vaginal y sin evidencia de IF se les realizó USG de 3a. dimensión para evaluar el músculo puborrectal, así como también pruebas funcionales del anorrecto.<sup>17</sup> De las 45 mujeres, 14 (32%) tuvieron evidencia de lesión del músculo puborrectal, mientras que la prevalencia de lesiones en los esfínteres externo e interno fue de tan sólo 9%, concluyendo así que los defectos de la cintilla puborrectal son más comunes. Aunque este hallazgo es muy relevante, se necesitan de estudios futuros que revelen cuáles son las implicaciones clínicas de estas alteraciones.

Existen otros factores asociados como los trastornos del sistema musculoesquelético (distrofia muscular, miastenia gravis y otras miopatías), la degeneración del esfínter interno, los procedimientos reconstructivos (como los reservorios ileoanales o coloanales) y la radioterapia. Dos condiciones relativamente “nuevas” se han asociado con la presencia de IF: 1) la cirugía bariátrica y 2) el abuso físico, psicológico y sexual. Con la reciente epidemia de obesidad a nivel mundial, la cirugía bariátrica se está convirtiendo en el “estándar de oro” para el manejo de la obesidad mórbida y sus condiciones asociadas. Aunque existen alteraciones gastrointestinales asociadas a estos procedimientos, se desconocían sus efectos sobre la fisiología anorrectal. Por primera vez, se reporta que los pacientes que se someten a este tipo de procedimientos tienen una alta prevalencia de IF, además de que ésta puede empeorar después de la cirugía.<sup>18</sup> En este estudio, de 405 sujetos con antecedente de cirugía bariátrica (bypass o banda), 162 contestaron una encuesta para evaluar la prevalencia de IF después de la cirugía. La prevalencia de IF a sólidos, líquidos o gas fue de 23, 47 y 76%, respectivamente. Cerca de la mitad de los pacientes (52%) reportó que los síntomas mejoraron después de la cirugía y tan sólo 9% reportó mejoría de la IF.<sup>18</sup>

El abuso, ya sea físico, psicológico y/o sexual se ha considerado una factor determinante en la fisiopatología de los trastornos funcionales digestivos.

Sin embargo, no existe información respecto a si estos factores condicionan trastornos anorrectales como IF, proctalgia y disinergia del piso pélvico. En un estudio realizado en México, por primera vez se demuestra una alta prevalencia de estos trastornos.<sup>19</sup> La prevalencia de IF en mujeres con historia de abuso ( $n = 96$ ) fue de 16%, esta cifra es significativamente mayor cuando se compara con la población sana (4%). Este resultado confirma que sí existe una asociación real entre trastornos anorrectales y abuso.

**Tratamiento.** El objetivo del tratamiento en los pacientes con IF es restaurar la continencia y mejorar la calidad de vida. Las medidas de apoyo incluyen modificaciones dietéticas como la reducción de cafeína o alimentos irritantes, una adecuada higiene de la piel y cambios en el estilo de vida. Varios medicamentos, cada uno con un diferente mecanismo de acción, han sido utilizados en el manejo de la IF, como por ejemplo la loperamida, la amitriptilina, el ácido valproico y la colestiramina.<sup>4</sup> Gruss, en un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego muestra que la aplicación local de un gel de L-eritro-metoxamina (un agonista alfa adrenérgico) mejora el tono del esfínter anal en voluntarios sanos.<sup>20</sup> Aunque éste es un estudio piloto, se demuestra que a dosis de 1 mL dos veces al día, este agente incrementa significativamente de la presión basal en reposo del esfínter con mínimos efectos cardiovasculares. Este estudio evidencia el potencial terapéutico de esta sustancia en sujetos con IF debido a debilidad de los esfínteres anales.

Recientemente, múltiples tratamientos novedosos continúan siendo explorados para el manejo de la IF. En algunos pacientes con escape fecal, la inserción de un tapón anal hecho de algodón hidrófilo puede ser benéfica, la aplicación de sustancias dentro del esfínter anal para aumentar su área de superficie y proporcionar un mejor sello ha sido intentado utilizando una variedad de agentes, incluyendo politetrafluoroetileno, grasa autóloga, y colágeno tratado con glutaraldehído (GAX). En un estudio italiano presentado en la DDW 2008, se sugiere que la implantación de un neoesfínter

magnético puede ser potencialmente útil, aunque éste es un estudio en un modelo animal, y su reproducibilidad en el humano puede ser cuestionada.

## Bibliografía

1. Locke GR III, Pemberton JH, Phillips SF. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: guidelines on constipation. *Gastroenterology* 2000;119:1761-1766.
2. Chitkara DK, Talley N, Shah N *et al.* Direct Medical Costs Associated with Constipation from Childhood to Early Adulthood: A Birth Cohort Study. *Gastroenterology* 2008;134(4), Suppl 1:A(828).
3. Kamm MA, Scarpignato C, Mueller-Lissner SA *et al.* Defining, Diagnosing and Treating Constipation: Attitudes Among Gastroenterologists and General Practitioners-Results of a Three Country Survey. *Gastroenterology* 2008;134(4), Suppl 1:A(M1805).
4. Remes-Troche JM, Rao SS. Defecation disorders: neuromuscular aspects and treatment. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8(4):291-9.
5. Chandrasekharan BP, Kolachala VL, Dalmasso G, Merlin D, Sitaraman S, Srinivasan Sadenosine 2b (A2b) Receptor Knock Out Mice Have Impaired Colonic Motility. *Gastroenterology* 2008;134(4), Suppl 1:A(653).
6. Prather CM. Subtypes of constipation: sorting the confusion. *Rev Gastroenterol Disord* 2004;4(Suppl 2):S11-S16.
7. Nguyen LAB, Marincek A, Snape WJ. Use of Colonic and Anorectal Manometry Testing to Evaluate Patients with Constipation Refractory to Medical Therapy. *Gastroenterology* 2008;134(4), Suppl 1:A(W1339).
8. Stumbo PJ, Hemmingway D, Paulson JA, Seaton K, Schulze KS, Rao SS. How Useful Is Dietary Management in the Treatment of Chronic Constipation? *Gastroenterology* 2008;134(4), Suppl 1:A(T1033).
9. Whorwell PJ, Pace F, D'Amato M *et al.* A Phase III, 6-Month, Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Withdrawal Trial of the Selective CCK-1 Antagonist Dexloxiglumide in Constipation-Predominant IBS: the Darwin Study. *Gastroenterology* 2008;134(4), Suppl 1:A(1051).
10. Mueller-Lissner SA, Ryck A, Kerstens R, Vandeplasseche L. Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial to Evaluate Efficacy and Safety of Prucalopride (Resolor®) in Elderly Patients with Chronic Constipation. *Gastroenterology* 2008;134(4), Suppl 1:A(1052).
11. Chey WD, Drossman DA, Scott C, Panas RM, Ueno R. What Symptoms Drive Global Symptom Improvement with Lubiprostone in Patients with Irritable Bowel Syndrome and Constipation: Data from Two Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled. *Gastroenterology* 2008;134(4), Suppl 1:A(157).
12. Heymen S, Scarlett YV, Whitehead WE. Twelve-Month Follow-Up of Randomized Controlled Trial (RCT) Comparing Biofeedback to Alternative Treatments for Patients with Pelvic Floor Dyssynergia-Type Constipation (PFD). *Gastroenterology* 2008;134(4), Suppl 1:A(485).
13. Whitehead WE. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) of Fecal Incontinence: Prevalence by Sex, Age, Race, Marital Status, Education, and Income. *Gastroenterology* 2008;134(4), Suppl 1:A(S1845).
14. Whitehead WE. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) of Fecal Incontinence: Characteristics of Incontinent Stools. *Gastroenterology* 2008;134(4), Suppl 1:A(S1833).
15. Heymen S, Palsson OS, Von Korff M, Levy RL, Turner MJ, Whitehead WE. Health Care Costs Associated with Fecal Incontinence. *Gastroenterology* 2008;134(4), Suppl 1:A(S1831).
16. Boyle DJ, Bhan C, Murphy J, Knowles CH, Scott M, Lunniss PJ, Williams NS. Relative Contribution of Age and Parity on the Female Anorectum in Symptomatic Patients. *Gastroenterology* 2008;134(4), Suppl 1:A(483).
17. Weinstein MM, Pretorius DH, Jung SA, Wan JJ, Nager CW, Mittal RK. Assessment of Anatomy and Function of the Puborectalis and Anal Sphincter Muscles in Asymptomatic Parous Women. *Gastroenterology* 2008;134(4), Suppl 1:A(482).
18. Roberson EN, Gould JC, Bushman WA, Wald A. Prevalence of Fecal Incontinence (FI) and Urinary Incontinence (UI) After Bariatric Surgery. *Gastroenterology* 2008;134(4), Suppl 1:A(484).
19. Remes-Troche JM, Ramos-De-la-Medina AR, Schmulson MJ, Cid-Juarez S, Roesch F. Functional Anorectal Disorders Are More Prevalent in Women with a History of Sexual Abuse. *Gastroenterology* 2008;134(4), Suppl 1:A(S1836).
20. Gruss HJ. Double-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Assessment of Repeat Dosing to the Anal Canal Using L-Erythro-Methoxamine Gel, a Local Alpha-Agonist for Sphincter Tone Improvement. *Gastroenterology* 2008;134(4), Suppl 1:A(S1843).
21. Bortolotti M, Ugolini G, Grandis A, Montroni I, Mazzerro G. A Novel Magnetic Device to Prevent Fecal Incontinence. *Gastroenterology* 2008;134(4), Suppl 1:A(W1287).