



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Enfermedad inflamatoria intestinal

Enfermedad de Crohn

Tomás Héctor Méndez Gutiérrez

Gastroenterólogo-Endoscopista. Hospital Centro Médico de Xalapa. Xalapa, Veracruz.

■ Epidemiología y evolución natural

Existen pocos reportes fuera de Norteamérica y Europa sobre la evolución natural y el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En Latinoamérica sólo unos cuantos centros han publicado su experiencia. Datos de Chile sugieren que la colitis ulcerativa (CU) puede ser más frecuente que la enfermedad de Crohn (EC) en poblaciones hispanas con EEI (3:1 *vs.* 1:1 respecto de población Europea). Un centro dedicado a la EEI en Medellín, Colombia, llevó a cabo un estudio epidemiológico descriptivo en 202 pacientes consecutivos con EEI, de agosto de 2001 a julio de 2009. En el momento del diagnóstico se clasificó el fenotipo de acuerdo con la clasificación de Montreal. La CU fue más frecuente que la EC (5:1): CU ($n = 163$; 80.7%), EC ($n = 32$; 15.8%) y colitis indeterminada ($n = 7$; 3.5%). En el momento del diagnóstico se encontraron los siguientes fenotipos de la EC: inflamatorio (34.4%), estenótico (31.3%), penetrante (6.3%) y perianal (21.9%). El uso de los corticoesteroides fue común (71.8% en CU y 87.5% en EC) y su dependencia fue similar (14.5% en CU y 4.3% en EC). El tratamiento médico, además de los 5-aminosalicilatos (5-ASA), incluyó inmunomoduladores (27% en CU *vs.* 40.6% en EC). Se requirió tratamiento con agentes biológicos en 7.4% con CU y 46.9% con EC. Se encontró un índice acumulado para hospitalización a causa de la actividad de la enfermedad de 42.9% para CU y de 75% para EC. La hospitalización se vinculó con el uso de corticoesteroides (RM, 15.7; IC 95%, 5.9-41.7) y notablemente con el uso de fármacos biológicos (RM,

18.6; IC 95%; 4.3-81.3). El índice acumulado para resección intestinal fue de 6% para CU y de 50% para EC.¹ La distribución desigual entre la CU y la EC en comparación con la población europea es notable, lo cual puede indicar una diferencia genética, ambiental o inmunológica en pacientes con EII de Europa y América del Norte.

Por otra parte, se desconoce la evolución natural de la enfermedad de Crohn perianal no fistulizante. Peyrin y colaboradores, a través de una base de datos del Proyecto Epidemiológico de Rochester en el Condado de Olmsted, investigaron 310 casos incidentales diagnosticados entre 1970 y 2004 y reconocieron un riesgo acumulado a través de los años de presentar cuatro tipos de lesiones: estenosis anorrectales, úlceras profundas, fisuras y cicatrices cutáneas. En esta cohorte poblacional se encontró un riesgo acumulado a 10 años de 29.3% (IC 95%, 23.5-34.5) para cualquier lesión no fistulizante y de 44.8% a 30 años (IC 95%, 34.0-57.4). Las manifestaciones extraintestinales fueron el único factor relacionado con úlceras anales 2.9% (IC 95%, 1.2-7.2). En el caso de las estenosis anorrectales, se encontraron como factores vinculados el uso de tiopurinas con 5.9% (IC 95%, 1.7-20.8) y los antibióticos con 4.9% (IC 95%, 1.8-13.6) 90 días después del diagnóstico.²

■ Valoración de actividad, diagnóstico y evolución

La resonancia magnética nuclear (RMN) es una modalidad diagnóstica por imagen emergente para la detección de actividad y de complicaciones extraintestinales en la EC. Chaparro y colaboradores

realizaron un meta-análisis para valorar la efectividad diagnóstica de la RMN en comparación con estudios endoscópicos (colonoscopia y cápsula endoscópica) y hallazgos quirúrgicos en el diagnóstico de EC, a través de una selección de estudios de Medline, Embase, Medion y la biblioteca Cochrane. Se encontraron 21 estudios, los cuales proporcionaron datos de 704 pacientes. La sensibilidad y especificidad por paciente fue de 86% (IC 95%, 80%-90%) y 74% (IC 95%, 64%-82%), respectivamente. La sensibilidad y especificidad por segmento intestinal fue de 72% (67%-76%) y 95% (94%-97%), respectivamente.³ La RMN tiene una elevada sensibilidad y moderada especificidad para el diagnóstico de EC. Por otro lado, Fiorino y colaboradores compararon en forma prospectiva la sensibilidad, especificidad y la efectividad diagnóstica entre la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) en 44 pacientes (21 mujeres y 23 hombres) con la enfermedad de Crohn ileocolónica. Los estudios se llevaron a cabo en un lapso de nueve días. Se compararon cuatro parámetros de actividad de la enfermedad mediante el uso de ileocolonoscopia como estándar de referencia. De manera adicional, se usó el tránsito intestinal baritado como estándar de referencia para las fístulas enteroentéricas. No se encontraron diferencias significativas en la sensibilidad, especificidad y efectividad entre la TC y la RM. De manera similar, ambos estudios fueron útiles para localizar engrosamiento en la pared intestinal. La TC fue superior sólo en grado menor, pero no significativamente en detectar fístulas enteroentéricas y ganglios abdominales. Ambas técnicas fueron deficientes para reconocer úlceras.⁴ Debido a la gran cantidad de radiación, la TC debe limitarse a la primera valoración, a medida que estos pacientes requieran una reevaluación del estado de su enfermedad. La RM (que no utiliza radiación ionizante) podría recomendarse como la modalidad de imagen de primera elección.

Los marcadores fecales, serológicos y moleculares han contribuido de manera significativa a la valoración de los pacientes con EC, específicamente en el aspecto de evolución de la enfermedad, presencia de complicaciones, gravedad y la respuesta al tratamiento médico. Varios pacientes con EC desarrollan complicaciones como fístulas y estenosis intestinales que a menudo requieren medidas quirúrgicas. Se han relacionado los anticuerpos antiglucanos (AGA): antilaminaribiosido, quitobiosido

y manobiosido (ALCA, ACCA y AMCA, respectivamente) y los *antisaccharomyces cerevisiae* (ASCA), con el diagnóstico de EC.⁵ Harrell y colaboradores investigaron en una cohorte de 172 pacientes estadounidenses la vinculación de los AGA con la enfermedad de Crohn discapacitante. Se definió la enfermedad discapacitante por la presencia de al menos uno de los siguientes criterios: más de dos cursos de corticoesteroides o dependencia de ellos, resección por una masa de aspecto inflamatorio, absceso intraabdominal o fístula intestinal, más de una resección intestinal en los cinco años posteriores al diagnóstico de oclusión o estenosis intestinal, absceso o fístula perianal que requirió operación y cáncer intestinal. Para mostrar la consistencia con estudios previos de antiglucanos, los marcadores también se correlacionaron con enfermedad complicada, definida ésta como fístula o estenosis intestinal o necesidad de control quirúrgico. En esta cohorte, 124 pacientes (72.5%) presentaron enfermedad discapacitante y complicada 113 (66.1%). Se encontraron títulos significativamente elevados de anti-L y ACCA en la enfermedad de curso discapacitante ($p = 0.0006$ y 0.0367 , respectivamente). En la enfermedad complicada también se identificaron títulos significativamente elevados de ACCA, gASCA IgG, gASCA IgA, anti-C y anti-L ($p = 0.0022$, < 0.0001 , < 0.0001 , 0.0003 y 0.0002 , respectivamente).⁶ Por lo tanto, el uso de estos biomarcadores puede ser de utilidad para detectar a personas con enfermedad de Crohn con un curso discapacitante o complicado.

■ Tratamiento

No existe curación para la EC y los tratamientos actuales se enfocan en la inducción y mantenimiento de la remisión. Esto significa que muchos individuos necesitan tratamiento por tiempos prolongados para la inducción de la remisión durante los periodos de actividad de la enfermedad o bien para conservar la remisión. En la actualidad se instituyen diferentes tratamientos en la práctica clínica para tratar y mantener en remisión a la EC, aunque el sustento de algunos de estos tratamientos puede ser objetable.⁷ Ford y colaboradores, patrocinados por el Colegio Americano de Gastroenterología, llevaron a cabo cuatro meta-análisis diferentes para investigar la eficacia del ácido aminosalicílico (ASA), budesonida, agentes biológicos y antibióticos en la inducción de la remisión en la EC activa

y la profilaxis de la recaída en la enfermedad inactiva. Sólo incluyeron estudios aleatorizados y controlados. En el primer meta-análisis,⁸ los autores revisan estudios con pacientes adultos que recibieron cualquier dosis de fármacos con ASA por un tiempo mínimo de tratamiento de 14 días y más de 16 semanas de enfermedad activa o por lo menos seis meses para prevenir la recaída en EC inactiva. Se evaluaron cuatro estudios que incluyeron a 455 pacientes y compararon la mesalazina con placebo en la EC activa, siempre con el objetivo principal de la remisión. Se registró un beneficio estadísticamente significativo de la mesalazina (RR, 0.85; IC 95%, 0.76-0.95; $p = 0.003$). Sin embargo, cuando se comparó la mesalazina con placebo en relación con cualquier mejoría sintomática en seis estudios con 915 pacientes, no se halló diferencia significativa (RR, 0.93; IC 95%, 0.82-1.05). Para la profilaxis de recidiva en la EC inactiva se analizaron 11 estudios con 1752 pacientes. No se registró diferencia significativa de la tendencia de la mesalazina a prevenir las recaídas (RR, 0.92; IC 95%, 0.84-1.01; $p = 0.07$). Los datos son insuficientes para recomendar el uso de ASA en la EC, sobre todo en la prevención de la recaída en enfermedad inactiva. En el segundo meta-análisis,⁹ los mismos autores compararon el tratamiento con agentes biológicos y placebo. En el grupo de la EC activa se valoraron ocho estudios con 1979 pacientes y se comparó el tratamiento con agentes anti-FNT- α (infliximab, dos estudios con 223 pacientes; adalimumab, tres estudios con 714 pacientes; certolizumab, tres estudios con 1042 pacientes). Se encontró diferencia significativa en favor de los anti-FNT- α (RR, 0.88; IC 95%, 0.81-0.96). También se analizaron cinco estudios con 1771 pacientes con EC activa que compararon los antagonistas de los receptores de integrina (todos natalizumab) con placebo. Se identificó una diferencia estadísticamente significativa en favor del tratamiento activo (RR, 0.88; IC 95%, 0.83-0.94). En la EC inactiva se evaluaron seis estudios con 1640 pacientes y también se encontró diferencia estadísticamente significativa en favor del tratamiento con anti-FNT- α (RR, 0.71; IC 95%, 0.65-0.76), al igual que otro protocolo con 250 pacientes que comparó el natalizumab con el placebo (RR, 0.71; IC 95%, 0.61-0.84). En el tercer meta-análisis¹⁰ se contrastó la budesonida (BUD) con el placebo. En la EC activa se valoraron dos estudios con 296 pacientes, los cuales mostraron un beneficio significativo de

la BUD (RR, 0.73; IC 95%, 0.63-0.84). Cuando se comparó la BUD con corticoesteroides estándar en la EC activa en seis estudios con 669 pacientes se encontró una diferencia estadísticamente significativa favorable a los corticoesteroides (RR, 1.22; IC 95%, 1.02-1.46), aunque se presentaron efectos adversos con más frecuencia en el grupo de los corticoesteroides estándar. En la EC inactiva se analizaron seis estudios con 679 pacientes con una diferencia estadísticamente significativa en favor de BUD (RR, 0.86; IC 95%, 0.76-0.97). En el cuarto meta-análisis¹¹ se compararon los antibióticos (antituberculosos, macrólidos, fluoroquinolonas, 5-nitromidazoles y rifaximina, solos o combinados) con el placebo. En la EC activa se evaluaron nueve estudios con 758 pacientes y no se identificó una diferencia estadísticamente significativa (RR, 0.86; IC 95%, 0.72-1.02; $p = 0.09$). Para valorar la mejoría sintomática se incluyeron 10 estudios con 860 pacientes y se reconoció una diferencia estadística marginal favorable a los antibióticos (RR, 0.84; IC 95%, 0.72-0.99; $p = 0.03$). En la EC inactiva se compararon tres estudios con 186 pacientes y se observó una diferencia estadísticamente significativa en favor de los antibióticos (RR, 0.62; IC 95%, 0.46-0.84). El tratamiento con antibióticos puede inducir remisión en la EC activa, pero la diversidad de antibióticos valorados hace que los datos sean difíciles de interpretar.

■ Conclusiones

La incidencia de la EEI, en particular de la CU, ha aumentado en el plano mundial, incluidos los países de América Latina. La distribución desigual en los países latinoamericanos entre CU y la EC, en comparación con la población europea, es notable y puede indicar una diferencia genética, ambiental o inmunológica en pacientes con EII de Europa y América del Norte. Dentro de los estudios de imagen para el diagnóstico de la EC y sus complicaciones no se encontraron diferencias significativas en la sensibilidad, especificidad y efectividad entre la TC y la RM; a medida que los pacientes requieran una revaloración del estado de su enfermedad, la RM (que no emite radiación ionizante) puede recomendarse como la modalidad de imagen de primera elección. El uso de biomarcadores como los anticuerpos antiglicanos puede ser de utilidad para identificar a pacientes con EC y curso discapacitante o complicado. Entre los

diferentes tratamientos enfocados en la inducción y mantenimiento de la remisión de la EC, los datos actuales son insuficientes para recomendar la administración de la mesalazina en la EC, sobre todo en la prevención de la recaída en la enfermedad inactiva. Los corticoesteroides estándar son más eficaces que la budesonida para la inducción de la remisión en EC activa, si bien los corticoesteroides estándar se relacionan con más efectos colaterales. En cuanto al tratamiento con agentes biológicos, tanto los agentes anti-FNT- α como los antagonistas de receptores de integrina, los cuales son una alternativa en pacientes refractarios o intolerantes al tratamiento convencional, mostraron una eficacia modesta para la inducción de la remisión, aunque son altamente eficaces para la prevención de la recaída.

Referencias

1. Juliao F, Velayos F, Ruiz M, et al. Phenotype and natural history of inflammatory bowel disease in a Latin American referral population. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl 1):S-201-2.
2. Peyrin L, Loftus E, Harmsen W, et al. Non-fistulizing perianal Crohn's disease in a population-based cohort. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl 1):S-199.
3. Chaparro M, Martinez B, Rimola J, et al. Accuracy of magnetic resonance imaging (MRI) for the diagnosis of Crohn disease (CD): a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl 1):S-358.
4. Gionata F, Bonifacio C, Francesco M, et al. A prospective comparison between computerized tomography (CT) and magnetic resonance (MR) in ileo-colonic Crohn's disease: a single-center experience. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl 1):S-359.
5. Dotan I, Fishman S, Dgani Y, et al. Antibodies against laminaribioside and chitobioside are novel serologic markers in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;131:366-378.
6. Harrel L, Weyer G, Yarden J, et al. Anti-glycan antibodies are associated with disabling disease course and complicated disease behavior in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl 1):S-529.
7. Akobeng AK. Review article: the evidence base for interventions used to maintain remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:11-18.
8. Ford A, Kane S, Khan K, et al. Efficacy of amino-salicylic acid (ASA) in Crohn's disease (CD): a meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) inducing remission in active disease and preventing relapse rates in quiescent disease. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl 1):S-519.
9. Ford A, Kane S, Khan K, et al. Efficacy of biologics in Crohn's disease (CD): A meta-analysis of randomized controlled trials inducing (RCTs) remission in active disease and preventing relapse rates in quiescent disease. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl 1):S-520.
10. Khan K, Bernstein Ch, Abreu M, et al. **Efficacy of budesonide in Crohn's disease (CD): A meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) inducing remission in active disease and preventing relapse rates in quiescent disease.** *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl 1):S-520 (T1248).
11. Khan K, Talley N, Ford A, et al. Efficacy of antibiotics in Crohn's disease (CD): A meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) inducing remission in active disease and preventing relapse rates in quiescent disease. *Gastroenterology* 2010;138(5 Suppl 1):S-521.