



# 50

Preguntas clave en

---

# ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

---

Colitis ulcerosa crónica  
idiopática

EDITOR Y AUTOR:

JESÚS KAZUO YAMAMOTO FURUSHO



PERMANYER MÉXICO  
[www.permayer.com](http://www.permayer.com)



# 50

Preguntas clave en

---

# ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

---

## Colitis ulcerosa crónica idiopática

EDITOR Y AUTOR:

---

JESÚS KAZUO YAMAMOTO FURUSHO

*Clinica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal  
Departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición Salvador Zubirán  
Ciudad de México*

---



**PERMANYER MÉXICO**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

# Índice

<b>Prefacio</b> .....	<b>XI</b>
• ¿Cuál es la incidencia de la colitis ulcerosa crónica idiopática en México? .....	<b>1</b>
• ¿Cuál es la prevalencia de la colitis ulcerosa crónica idiopática en México? .....	<b>2</b>
• ¿Cuál es la etiología de la colitis ulcerosa crónica idiopática? .....	<b>2</b>
• ¿Cuántos genes están involucrados en la colitis ulcerosa crónica idiopática? .....	<b>2</b>
• ¿Cuáles son los factores inmunológicos? .....	<b>4</b>
• ¿Cuáles son los factores ambientales descritos para la colitis ulcerosa crónica idiopática? .....	<b>5</b>
• ¿Cuál es el cuadro clínico de la colitis ulcerosa crónica idiopática? .....	<b>6</b>
• ¿Cómo se establece el diagnóstico? .....	<b>6</b>
• ¿Cuáles son los estudios de laboratorio que se realizan? .....	<b>6</b>
• ¿Qué tipo de anticuerpos se presentan de manera frecuente en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática? .....	<b>7</b>
• ¿Cuál es la utilidad clínica de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo con patrón perinuclear en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática? .....	<b>7</b>
• ¿De dónde provienen los marcadores fecales como la calprotectina y la lactoferrina? .....	<b>8</b>
• ¿Cuál es la función real de los biomarcadores fecales en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática? .....	<b>8</b>
• ¿Qué características endoscópicas se encuentran en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática? .....	<b>8</b>
• ¿Cuáles son los datos histopatológicos de la colitis ulcerosa crónica idiopática? .....	<b>9</b>
• ¿Qué índices clínicos existen para evaluar la actividad de la colitis ulcerosa crónica idiopática? .....	<b>9</b>
• ¿Cuáles son los tipos de extensión en la colitis ulcerosa crónica idiopática? .....	<b>10</b>
• ¿Qué tipo de manifestaciones extraintestinales se presentan? .....	<b>11</b>

- ¿Cuál es el diagnóstico diferencial de la colitis ulcerosa crónica idiopática? . . . . . 12
- ¿Cuáles son las complicaciones agudas? . . . . . 12
- ¿Cuándo se debe iniciar la vigilancia endoscópica para buscar displasia en la colitis ulcerosa crónica idiopática? . . . . . 12
- ¿Cuál es el mejor método endoscópico para la detección de la displasia en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática? . . . . . 13
- ¿Cuáles son los objetivos de tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática? . . . . . 13
- ¿Cuántos tipos de remisión se han descrito en la colitis ulcerosa crónica idiopática? . . . . . 13
- ¿Cuál es el tratamiento de elección en los pacientes con actividad leve de la colitis ulcerosa crónica idiopática localizada a nivel rectal? . . . . . 14
- ¿Cuál es el tratamiento de elección en los pacientes con actividad leve-moderada con colitis ulcerosa crónica idiopática con afectación del lado izquierdo? . . . . . 14
- ¿Cuál es la dosis de mesalazina para la inducción y mantenimiento de la remisión? . . . . . 14
- ¿Qué tipo de tratamiento se puede administrar a los pacientes con actividad leve de colitis ulcerosa crónica idiopática que han fallado al tratamiento con dosis máxima de mesalazina de cualquier extensión más allá del recto? . . . . . 15
- ¿Cuál es el tratamiento de elección en los pacientes con actividad moderada que han fallado a la inducción con 5 aminosalicilatos? . . . . . 15
- ¿Qué es la esteroide dependencia? . . . . . 15
- ¿Cómo se define la resistencia al tratamiento con esteroides por vía oral? . . . . . 15
- ¿Cuándo se utilizan las tiopurinas en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática? . . . . . 15
- ¿Cuándo se considera refractariedad a las tiopurinas? . . . . . 16
- ¿Cuándo se evalúa la respuesta a los esteroides intravenosos en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática grave? . . . . . 16
- ¿Cuáles son los predictores de falla a la respuesta a los esteroides intravenosos en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática grave? . . . . . 16
- ¿Qué tratamientos han demostrado su eficacia como terapia de rescate en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática grave refractarios a los esteroides intravenosos? . . . . . 16
- ¿Cuándo está indicada la terapia biológica antifactor de necrosis tumoral  $\alpha$  en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática? . . . . . 16
- ¿Qué estudios deben solicitarse antes del inicio de la terapia biológica? . . . . . 17
- ¿Qué agentes biológicos enfocados al bloqueo del factor de necrosis tumoral  $\alpha$  han demostrado su eficacia y seguridad en la colitis ulcerosa crónica idiopática? . . . . . 17

- ¿Cuáles son las estrategias para optimizar la terapia antifactor de necrosis tumoral en caso de pérdida de respuesta? . . . . . 18
- ¿Qué otros agentes biológicos están aprobados para el tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática? . . . . . 18
- ¿Cuál es el tratamiento de moléculas pequeñas aprobado para usar en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática refractarios al tratamiento convencional y terapia antifactor de necrosis tumoral? . . . . . 19
- ¿Cuáles son las indicaciones del tratamiento quirúrgico en los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática? . . . . . 19
- ¿Cuál es el impacto en la fertilidad en una mujer joven a quien se le realiza proctocolectomía? . . . 20
- ¿Cuál es el tratamiento de la inflamación del reservorio ileal o pouchitis aguda? . . . . . 20
- ¿Cuáles son las consecuencias en las pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática que se embarazan con actividad de la enfermedad? . . . . . 20
- ¿Qué medicamentos son seguros durante el embarazo en las pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática? . . . . . 21
- ¿Cuánto tiempo debe evitarse la administración de vacunas de virus vivos atenuados en los recién nacidos de madres expuestas a la terapia antifactor de necrosis tumoral? . . . . . 22
- ¿Cuáles son las vacunas de virus vivos atenuados que deben administrarse a los pacientes con colitis ulcerosa crónica idiopática antes del inicio de inmunomoduladores y terapia biológica? . . . . . 22
- ¿Qué medidas deben llevarse a cabo en los pacientes expuestos a las tiopurinas? . . . . . 22
- Bibliografía** . . . . . 23

# Abreviaturas

<b>5-ASA</b>	5 aminosalicilato	<b>MEI</b>	manifestación extraintestinal
<b>AINE</b>	antiinflamatorio no esteroideo	<b>NK</b>	<i>natural killer</i>
<b>anti-TNF-<math>\alpha</math></b>	antifactor de necrosis tumoral $\alpha$	<b>NLM</b>	<i>National Library of Medicine</i>
<b>BCG</b>	bacilo Calmette Guerin	<b>p-ANCA</b>	anticitoplasma de neutrófilo con patrón perinuclear
<b>Breg</b>	B reguladoras	<b>PCR</b>	proteína C reactiva
<b>CP</b>	calprotectina	<b>PMN</b>	leucocito polimorfonuclear
<b>CUCI</b>	colitis ulcerosa crónica idiopática	<b>RIA</b>	reservorio ileoanal
<b>EC</b>	enfermedad de Crohn	<b>RR</b>	riesgo relativo
<b>EII</b>	enfermedad inflamatoria intestinal	<b>TGF-<math>\beta</math></b>	factor de crecimiento transformante beta
<b>FDA</b>	<i>Food and Drug Administration</i>	<b>Th</b>	<i>T helper</i>
<b>IgG1</b>	inmunoglobulina G isótopo 1	<b>Treg</b>	T reguladoras
<b>IL</b>	interleucina	<b>x-ANCA</b>	anticuerpo anticitoplasma de neutrófilo con patrón atípico
<b>INF-<math>\gamma</math></b>	interferón gamma		
<b>IV</b>	intravenoso		
<b>MAdCAM-1</b>	<i>mucosal vascular addressin cell adhesion molecule 1</i>		

# Prefacio

Este es el primer manual con preguntas clave enfocada a la colitis ulcerosa crónica Idiopática (CUCI) con el fin de actualizar los tópicos más actuales que han cambiado sobre esta patología.

Este manual está conformado por 50 preguntas que actualizan los diversos temas en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que van desde la epidemiología, etiopatogenia, aspectos diagnósticos y terapéuticos así como situaciones especiales.

Está enfocado principalmente a residentes y especialistas en EII, gastroenterólogos, cirujanos de colon y recto, endoscopistas, así como otras especialidades o disciplinas afines.

Esperamos que les sea de utilidad para su práctica clínica.

## **Jesús Kazuo Yamamoto Furusho**

*Clinica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal*

*Departamento de Gastroenterología*

*Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*

*Ciudad de México*

# Colitis ulcerosa crónica idiopática

## ¿CUÁL ES LA INCIDENCIA DE LA COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA EN MÉXICO?

En un estudio recientemente publicado en 2019 proveniente de una cohorte a nivel nacional se encontró que la incidencia incrementó de manera importante de 0.04/100,000 habitantes por año en el año 2000 a 0.16/100,000 habitantes en el año 2015<sup>1</sup> (Fig. 1).

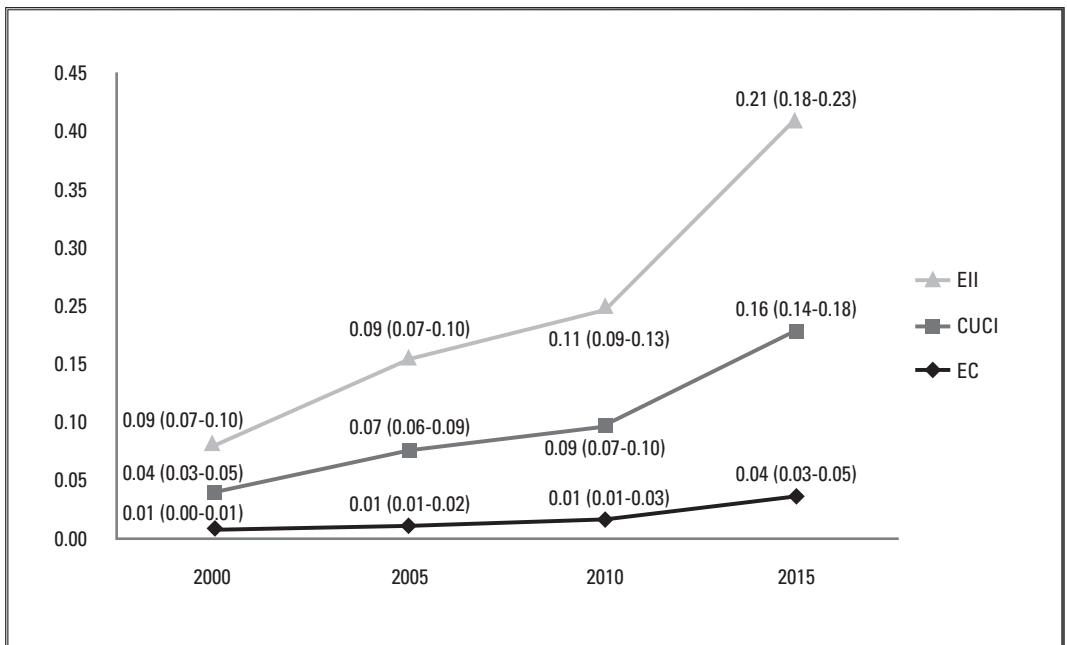


Figura 1. Incremento de la incidencia de la CUCI en México.



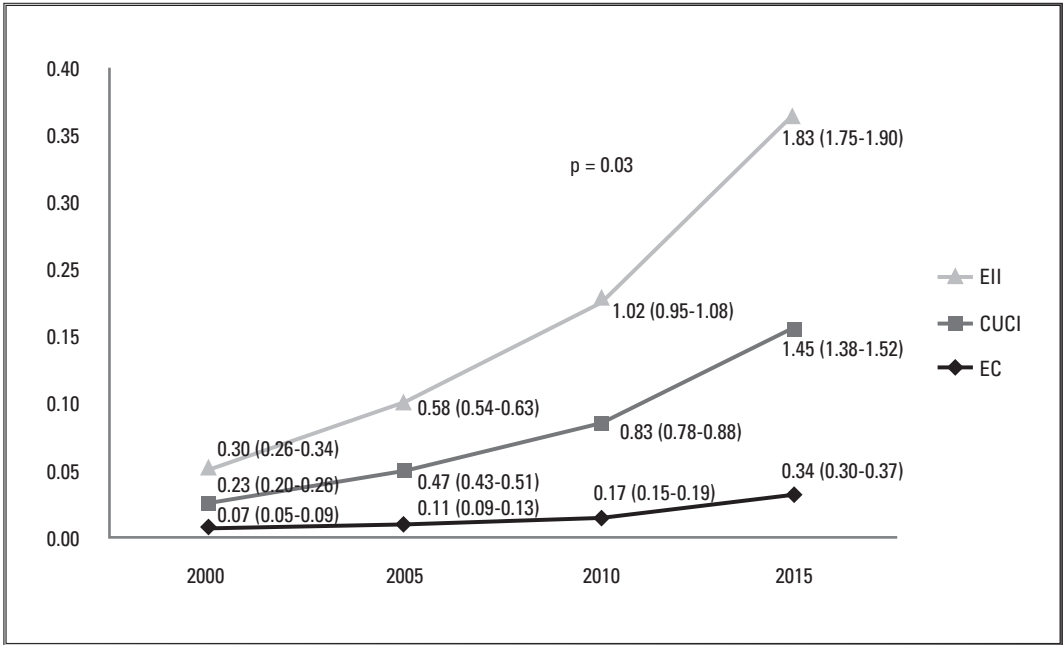


Figura 2. Incremento de la prevalencia de la CUCI en México.

## ¿CUÁL ES LA PREVALENCIA DE LA COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA EN MÉXICO?

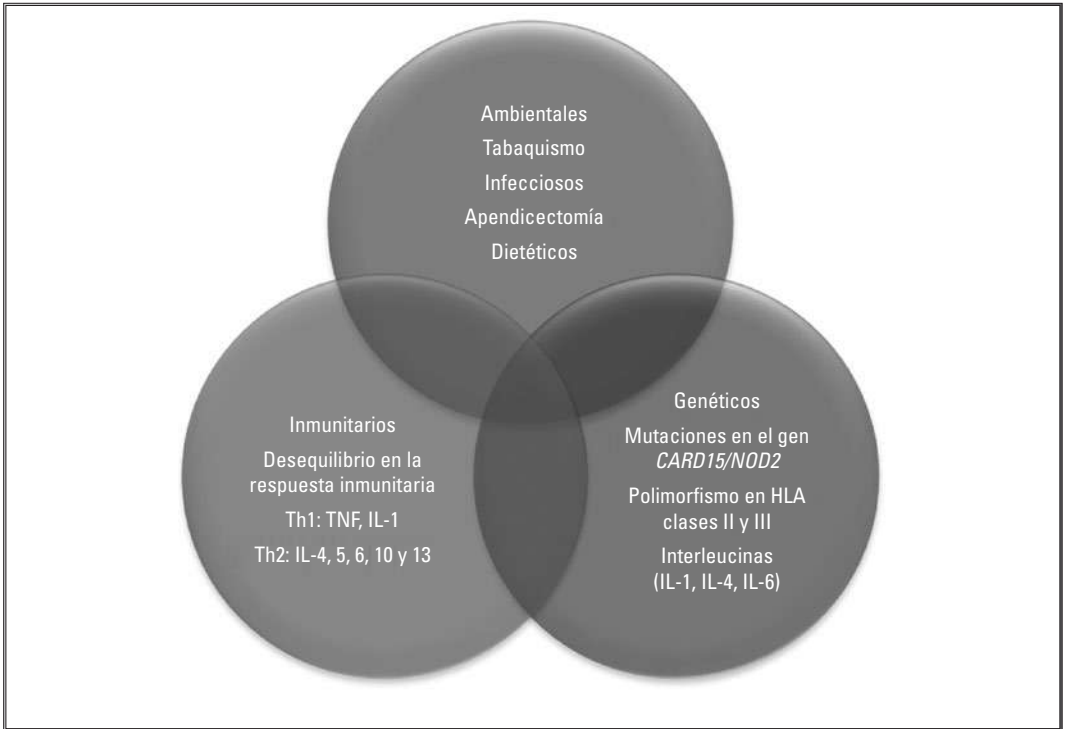
En el mismo estudio se reportó un incremento de la prevalencia de la enfermedad de 0.23/100,000 habitantes en el año 2000 a 1.45/100,000 habitantes en el año 2015<sup>1</sup> (Fig. 2).

## ¿CUÁL ES LA ETIOLOGÍA DE LA COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?

Se desconoce, pero se ha postulado que es una enfermedad multifactorial en la que intervienen factores genéticos, inmunológicos, microbianos y ambientales que convergen en un mismo individuo (Fig. 3).

## ¿CUÁNTOS GENES ESTÁN INVOLUCRADOS EN LA COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?

A la fecha de hoy la CUCI se ha descrito como una entidad poligénica en la que se han asociado más de 215 *loci*<sup>2</sup>, tal como se ilustra en la tabla 1.



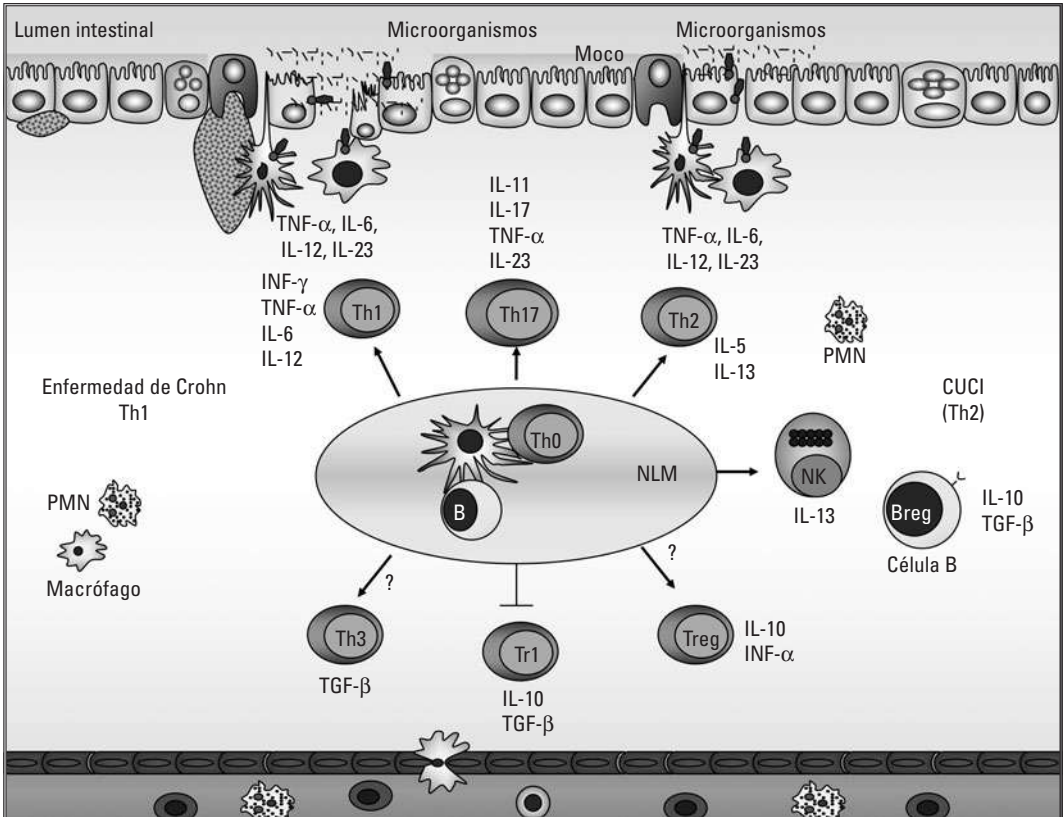
**Figura 3.** La CUCI es una entidad multifactorial. HLA: human leukocyte antigen.

**Tabla 1.** Principales genes asociados al desarrollo de la EII

Región	Localización	Genes involucrados
IBD 1	Cromosoma 16q12	<i>NOD2/CARD15</i> , <i>CD19</i> , sialoforina, <i>CD11</i> , <i>IL-4R</i>
IBD 2	Cromosoma 12	<i>VDR</i> , <i>STAT6</i> , interferón $\gamma$ , integrina $\beta 7$ , metaloproteína 18
IBD 3	Cromosoma 6p21.3	<i>HLA-DR</i> , <i>TNF-A</i>
IBD 4	Cromosoma 14q11-q12	<i>IL-25</i> , <i>TCR</i> y <i>leucotrieno B4</i>
IBD 5	Cromosoma 5q31	<i>OCTN</i> , <i>DLG5</i> , <i>MDR1</i> , <i>IL-4</i> , <i>IL-5</i> , <i>IL-13</i> , <i>CD14</i> , <i>SLC22A4</i> , <i>SLC22A5</i>
IBD 6	Cromosoma 19p13	<i>Tromboxano A2</i> , <i>leucotrieno B4</i> , <i>ICAM1</i>
IBD 7	Cromosoma 1p36	Factor de crecimiento transformante $\beta 2$ , $\beta 4$ , familia de receptores para el factor de necrosis tumoral
IBD 8	Cromosoma 16p	<i>IL-27</i> , <i>SULT1A1</i> , <i>SULT1A2</i>
IBD 9	Cromosoma 9p26	Receptor de quimiocinas ( <i>CCR5</i> ) y <i>CCR9</i> , <i>IL-12</i>

## ¿CUÁLES SON LOS FACTORES INMUNOLÓGICOS?

Actualmente la evidencia acumulada sugiere que en los pacientes con EI existen mutaciones en genes que codifican para proteínas que participan en la regulación de la respuesta inmunológica y la respuesta proinflamatoria; algunos de éstos incluyen: receptores de inmunidad innata, moléculas presentadoras de antígeno, citocinas y sus receptores, factores de transcripción y moléculas asociadas al mantenimiento de la integridad epitelial. Se han descrito diversas poblaciones de linfocitos<sup>3</sup> que influyen en el desarrollo de la EI, tal como se ilustra en la figura 4.



**Figura 4.** La activación del sistema inmune de la mucosa es una característica central de la patogénesis de la EI. Se sabe por histología que hay una presencia predominante de linfocitos y macrófagos. Ciertos tipos de respuesta inmune atípicas, como la respuesta T helper 1 y Th17, característica de la enfermedad de Crohn y CUCI, donde la respuesta predominante es del tipo T helper 2 y se producen otros tipos de citocinas. Los trastornos en la regulación de la mucosa y el sistema inmune propician una respuesta proinflamatoria de los componentes intraluminales, lo que genera autoinmunidad a los antígenos de la mucosa colónica.

## ¿CUÁLES SON LOS FACTORES AMBIENTALES DESCRITOS PARA LA COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?

Existen múltiples factores ambientales<sup>4</sup>, entre los que destacan los siguientes:

- Tabaquismo: los fumadores crónicos y de recién inicio se ven protegidos por el tabaquismo en el desarrollo de la CUCI, y dejar de fumar incrementa significativamente el riesgo de desarrollar CUCI. Esta elevación se observa durante el primer año de suspensión del tabaco y se mantiene aproximadamente durante 10 años más.
- Apendicectomía: en la actualidad se sabe que existe una baja tasa de apendicectomías entre los pacientes con CUCI. En un estudio sueco se encontró una relación inversa entre la CUCI y la apendicectomía cuando el apéndice había sido extirpado por procesos inflamatorios. La relación no existía cuando la apendicectomía se practicó por dolor abdominal inespecífico. Dicha asociación sólo fue cierta para los pacientes operados de apendicectomía antes de los 20 años de edad. Sobre la base de esa observación, se ha propuesto que la apendicectomía tiene efectos inmunomoduladores y protege contra la CUCI. Una posible explicación radica en que el apéndice está compuesto, en gran parte, por tejido linfoide, y su exéresis puede alterar el equilibrio entre células T reguladoras y efectoras.
- Infecciones: se han propuesto diversas bacterias como desencadenantes de la CUCI, tales como especies de *Bacillus*, *E. coli* adherente y *Fusobacterium varium*, las cuales han sido implicadas en el desarrollo de la CUCI. Sin embargo, no existen pruebas convincentes para ninguno de los gérmenes que demuestren su papel en la etiopatogenia de la CUCI.
- Antibióticos: el uso de antibióticos en la infancia y de manera recurrente a lo largo de la vida se ha asociado a un aumento en el riesgo para el desarrollo de CUCI. En el Reino Unido se realizó un estudio de cohortes retrospectivo en niños mayores de 2 años con exposición a antibióticos contra anaerobios comparados con niños que no han recibido antibióticos con el fin de demostrar la incidencia de la EI. La incidencia de la EI fue mayor en los niños que recibieron antibióticos comparada con los que no recibieron, lo cual representa un riesgo relativo del 84% para el desarrollo de la enfermedad.
- Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): influyen en el desarrollo de la CUCI mediante el daño directo a la mucosa intestinal a través de la disminución de la producción de prostaglandinas. En un estudio prospectivo de cohorte realizado en mujeres norteamericanas con uso frecuente de AINE (excepto aspirina) durante al menos 15 días por mes se encontró aumento en el riesgo para el desarrollo de CUCI (razón de riesgo: 1.87; IC 95%: 1.16-2.99). En otro estudio se demostró que la ingestión de AINE se asocia a una mayor incidencia en el número de recaídas.

- Anticonceptivos: no se ha observado un efecto consistente en el desarrollo de CUCI en pacientes con uso de anticonceptivos orales. En un metaanálisis se identificó una elevación del riesgo para el desarrollo de CUCI con el uso de anticonceptivos orales de manera activa, y otro estudio demostró que el uso de tratamiento hormonal de reemplazo en pacientes posmenopáusicas aumenta el riesgo para CUCI.
- Dieta: el estilo de vida occidental, caracterizado por el consumo de alimentos procesados altos en contenido graso y bajos en fibra aumenta la tasa de incidencia de CUCI. En un estudio se demostró que el consumo de fibra procedente de las frutas y vegetales (fibra soluble) es un factor protector para la CUCI, mientras que el consumo de fibra a partir de cereales, granos enteros y salvado (fibra insoluble) no reduce el riesgo de la CUCI, y que el aumento en el consumo de proteínas de origen animal se asocia a CUCI.
- Disbiosis: los pacientes con CUCI presentan disminución en la cantidad de bacterias comensales dominantes, como *Firmicutes* (en particular *Clostridium clusters IX y IV*) y *Bacteroidetes*, con un número incrementado de proteobacterias y actinobacterias. Esta observación se asocia a una disminución de los niveles de ácidos grasos de cadena corta en las heces de los pacientes con CUCI. Una disminución en los niveles de butirato se ha asociado con CUCI debido a que es capaz de inhibir citocinas proinflamatorias que incrementan la producción de mucinas, péptidos antimicrobianos y metabolismo de los colonocitos<sup>5</sup>.

## **¿CUÁL ES EL CUADRO CLÍNICO DE LA COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?**

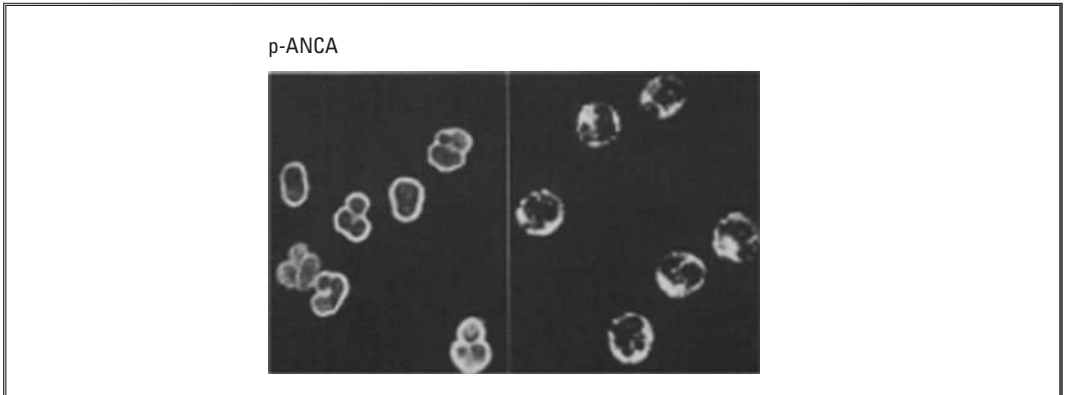
Se manifiesta por diarrea crónica caracterizada por la presencia de moco y sangre en las evacuaciones, acompañada de pujo, tenesmo rectal, dolor abdominal, fiebre y pérdida de peso<sup>6</sup>.

## **¿CÓMO SE ESTABLECE EL DIAGNÓSTICO?**

Se realiza por la correlación del cuadro clínico con los aspectos bioquímicos, endoscópicos e histopatológicos<sup>6</sup>.

## **¿CUÁLES SON LOS ESTUDIOS DE LABORATORIO QUE SE REALIZAN?**

Biometría hemática, proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular, pruebas de función hepática, coprológico o sangre oculta en heces y calprotectina (CP) fecal<sup>6</sup>.



**Figura 5.** Patrón perinuclear de los anticuerpos antineutrófilo.

### **¿QUÉ TIPO DE ANTICUERPOS SE PRESENTAN DE MANERA FRECUENTE EN LOS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?**

Los anticuerpos más frecuentemente encontrados son los anticitoplasma de neutrófilo con patrón perinuclear (p-ANCA), los cuales se presentan entre el 50 y 80% de los pacientes. Los distintos patrones de tinción de los anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo se encuentran presentes en una amplia variedad de enfermedades autoinmunes (Fig. 5). La prevalencia reportada de p-ANCA en distintas poblaciones es variable, lo que sugiere diferencias autoinmunes entre ellas<sup>7</sup>.

### **¿CUÁL ES LA UTILIDAD CLÍNICA DE LOS ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DE NEUTRÓFILO CON PATRÓN PERINUCLEAR EN LOS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?**

La única utilidad que tiene la positividad de los p-ANCA es como factor pronóstico en los pacientes positivos, pues se ha encontrado que se asocia al desarrollo de inflamación del reservorio ileal o pouchitis. En un estudio prospectivo que comparó la prevalencia de p-ANCA en pacientes chinos y caucásicos se demostró que en los pacientes con CUCI se encuentran presentes en el 44 y 64% ( $p = 0.046$ ), y en los pacientes con enfermedad de Crohn (EC) en el 14 y 10% ( $p = \text{NS}$ ), respectivamente. Con estos datos, la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para distinguir pacientes con CUCI fueron diferentes: 44, 94, 88 y 63% en los pacientes chinos, y 64, 94, 91 y 72% en los pacientes caucásicos. En estudios iniciales en población mexicana se indicó que la prevalencia de p-ANCA en la CUCI es del 51%, pero recientemente, al hacer la distinción entre los p-ANCA y anticuerpos

anticitoplasma de neutrófilo patrón atípico (x-ANCA), se observó una prevalencia del 28%. Según la mayor prevalencia de este anticuerpo en la CUCI que en la EC, su principal utilidad radica en distinguir entre las distintas formas de EI y probablemente en identificar subgrupos de pacientes<sup>6</sup>.

## **¿DE DÓNDE PROVIENEN LOS MARCADORES FECALES COMO LA CALPROTECTINA Y LA LACTOFERRINA?**

La CP y la lactoferrina son proteínas fijadoras de calcio y zinc que pertenecen a la familia de proteínas S-100. Su estructura molecular consiste en un heterotrímero de 36.5 kD formado por 2 cadenas pesadas y 1 ligera no glucosiladas. Esta proteína se encuentra en el organismo de forma abundante y ampliamente distribuida. Va unida al calcio y pertenece a la familia S-100. Está contenida principalmente en los leucocitos polimorfonucleares (PMN) neutrófilos y también está presente, aunque en menor proporción, en los monocitos y los macrófagos reactivos. La CP representa aproximadamente el 5% del contenido total proteico de los leucocitos neutrófilos y un 60% del contenido total de las proteínas presentes en su citoplasma<sup>6</sup>.

## **¿CUÁL ES LA FUNCIÓN REAL DE LOS BIOMARCADORES FECALES EN LOS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?**

La CP fecal tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 97% para diferenciar a los pacientes con EI con respecto a los de síndrome de intestino irritable. Se ha observado una buena correlación entre los niveles de CP y los índices de actividad a nivel endoscópico e histológico, y también permite predecir la recaída en los pacientes con EI con niveles > 150 µg/g, con una sensibilidad y una especificidad del 69%. La CP y la lactoferrina son los dos biomarcadores mayormente evaluados, ya que se ha visto que se correlacionan con la actividad de la enfermedad y predicen la recaída clínica cuando presentan al menos dos elevaciones consecutivas > 300 µg/g<sup>6</sup>.

## **¿QUÉ CARACTERÍSTICAS ENDOSCÓPICAS SE ENCUENTRAN EN LOS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?**

Los datos endoscópicos incipientes en la CUCI incluyen eritema, edema y pérdida parcial del patrón vascular de la mucosa presentes en actividad leve. Ésta puede progresar al desarrollo de granularidad difusa, erosiones superficiales, úlceras y un sangrado mucoso de contacto que se traduce en actividad moderada, y finalmente pueden aparecer erosiones

coalescentes superficiales y úlceras, con un aspecto de úlceras lineales rodeadas por una mucosa inflamada de manera difusa, así como extensa ulceración cubierta con material y exudado mucopurulento, con friabilidad y sangrado espontáneo, características de una actividad grave<sup>6</sup>.

## **¿CUÁLES SON LOS DATOS HISTOPATOLÓGICOS DE LA COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?**

La afección se limita a la mucosa, con involucramiento leve de la submucosa. Las capas musculares y serosa no se ven afectadas. Las alteraciones son de dos tipos: cambios en el epitelio glandular e inflamación aguda y crónica. Los cambios en el epitelio glandular se manifiestan por destrucción del epitelio superficial, con formación de úlceras cubiertas por fibrina, tejido de granulación, necrosis y PMN. Las glándulas muestran una distribución homogénea en la lámina propia, se hacen tortuosas, se ramifican horizontal y verticalmente, adoptan formas diversas y hay desembocadura de más de una de ellas en cada cuello glandular. Debido al proceso regenerativo, las glándulas se ven más compactas y con mayor celularidad; hay disminución de células caliciformes, con la consiguiente disminución en la producción de moco.

El proceso inflamatorio es agudo y crónico, y está limitado a la lámina propia, aunque a veces rebasa la muscular de la mucosa y se produce infiltrado en banda en la submucosa. Los PMN se localizan en los bordes de las zonas ulceradas, en la lámina propia y las glándulas, destruyéndolas parcial o totalmente; los cúmulos de PMN en las criptas se denominan microabscesos de cripta. En los sitios ulcerados hay posteriormente tejido de granulación. Los eosinófilos son frecuentes y en ocasiones muy abundantes, además de incremento en la cantidad de células cebadas. El infiltrado inflamatorio crónico está constituido por linfocitos y células plasmáticas; estas últimas pueden ser las células inflamatorias predominantes<sup>6</sup>.

## **¿QUÉ ÍNDICES CLÍNICOS EXISTEN PARA EVALUAR LA ACTIVIDAD DE LA COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?**

Los índices disponibles en la actualidad evalúan la presencia de actividad clínica, endoscópica e histológica de la enfermedad. Hay pocos solamente clínicos, ya que a la mayoría se les agrega un puntaje por endoscopia. Inicialmente se diseñaron para la selección de pacientes y la evaluación de respuesta clínica en diversos estudios clínicos. En la CUCI, el concepto de cicatrización de la mucosa se refiere a la ausencia de erosiones y úlceras durante la valoración endoscópica de la mucosa. En la mayoría de los sistemas de puntaje se integran estos desenlaces, como se ilustra en la tabla 2, y recientemente se ha publicado un índice integral validado para evaluar la actividad de pacientes con CUCI<sup>6</sup>, como se ilustra en la tabla 3.



**Tabla 2.** Índices de actividad en la CUCI

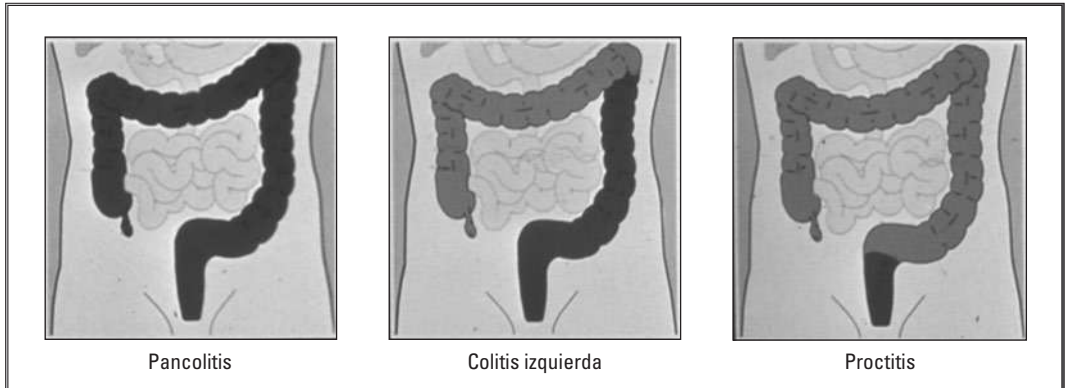
Basados en variables clínicas y bioquímicas	Basados en variables clínicas y endoscópicas	Basados en características endoscópicas de la mucosa	Basados en características histológicas
<i>Truelove and Witts</i>	Puntuación Mayo	Puntuación de Baron	Geboes
<i>Powell Tuck</i> (Índice de St. Mark's)	Índice de Sutherland	Valoración sigmoidoscópica de Powell-Tuck	Riley Robarts
Índice simple de actividad		Subpuntuación endoscópica de Mayo	Nancy
Índice de actividad clínico simplificado de actividad en CUCI (SCCAI)		Índice de Sutherland	
Puntaje clínico de colitis ulcerosa (UCCS)		Índice de severidad endoscópica de la colitis ulcerosa (UCEIS)	

**Tabla 3.** Índice integral de actividad de la CUCI

Grado de actividad	Número de evacuaciones con sangre por día	Hemoglobina	PCR ultrasensible	Albúmina	Actividad endoscópica	Actividad histológica
0 Remisión	Habitual	> 12	≤ 0.20	≥ 3.5	Mucosa normal	Normal
I Leve	2-3	12-10	0.21-0.35	3.4-3.0	Eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad	Actividad leve
II Moderado	4-6	9.9-8	0.36-1.0	2.9-2.5	Eritema acentuado, ausencia del patrón vascular, friabilidad y erosiones	Actividad moderada
III Grave	> 6	< 8	> 1.0	< 2.5	Sangrado espontáneo y ulceraciones	Actividad grave

## ¿CUÁLES SON LOS TIPOS DE EXTENSIÓN EN LA COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?

La CUCI se caracteriza por una inflamación difusa de la mucosa, con inicio en el canal anal y que se extiende de manera proximal dentro del colon. Sobre la base de la extensión colónica, la CUCI podría clasificarse como proctitis, colitis izquierda (inflamación distal a la flexura esplénica) o colitis extensa (inflamación proximal a la flexura esplénica) (Fig. 6).



**Figura 6.** Tipos de extensión en la CUCI.

Aproximadamente el 45% de los pacientes tienen inflamación del colon limitada a rectosigmoides, el 35% tiene inflamación que se extiende proximal al sigmoides y el 20% tiene colitis extensa en hospitales que no cuentan con sesgo de referencia<sup>6</sup>.

## ¿QUÉ TIPO DE MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES SE PRESENTAN?

La CUCI tiene manifestaciones clínicas extraintestinales, las cuales se presentan en un 6-47% de los pacientes. Estos síntomas pueden aparecer antes, después o simultáneamente con el diagnóstico de la enfermedad, e incluso pueden aparecer años después de una resección intestinal.

La artralgia es la manifestación extraintestinal (MEI) más común con una traducción clínica en la EII, tiene una incidencia del 30% y se caracteriza por un dolor articular sin signos de inflamación como edema o eritema. La artropatía axial puede presentarse como una sacroilítis aislada, dolor de espalda baja de tipo inflamatorio o espondilitis anquilosante, la cual se presenta en el 2-6% de los pacientes con CUCI<sup>8</sup>.

Las manifestaciones mucocutáneas se han reportado aproximadamente en el 23% de los pacientes con CUCI, y se manifiestan como aftas orales, eritema nudoso y pioderma gangrenoso, que se presentan en el 1-15% de los casos<sup>6</sup>.

Las manifestaciones oculares se presentan en el 2-6% de los pacientes con CUCI, entre las que destacan la uveítis anterior, escleritis, episcleritis y conjuntivitis.

Hasta el 50% de los pacientes con CUCI presentan alguna manifestación hepatopancreatobiliar durante el curso de su enfermedad. Estas manifestaciones probablemente comparten una etiología autoinmune e

incluyen colangitis esclerosante primaria, colangitis esclerosante primaria de pequeños ductos, hepatitis autoinmune, hepatitis granulomatosa, esteatohepatitis no alcohólica, hígado graso no alcohólico y colangitis biliar primaria<sup>6</sup>.

La prevalencia de osteoporosis y osteopenia es del 18-42%, y los factores predisponentes son: edad, uso de corticosteroides sistémicos, tabaquismo, baja actividad física y presencia de altos niveles de citocinas inflamatorias<sup>9</sup>.

## **¿CUÁL ES EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?**

El diagnóstico diferencial debe realizarse principalmente con procesos infecciosos por bacterias gramnegativas, parásitos como *Entamoeba histolytica* y virales como citomegalovirus, así como con procesos no infecciosos como enfermedad diverticular, vasculitis, colitis isquémica y neoplasias<sup>6</sup>.

## **¿CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES AGUDAS?**

Las complicaciones agudas son megacolon tóxico o colitis fulminante, hemorragia masiva, perforación y obstrucción intestinal<sup>10</sup>.

## **¿CUÁNDO SE DEBE INICIAR LA VIGILANCIA ENDOSCÓPICA PARA BUSCAR DISPLASIA EN LA COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?**

Los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal en los pacientes con CUCI son: duración de la enfermedad, extensión de la colitis, colangitis esclerosante primaria, antecedentes familiares de cáncer colónico, pseudopólipos inflamatorios y grado de inflamación persistente a nivel endoscópico e histológico.

La colonoscopia de vigilancia se debe realizar después de 8-10 años de la aparición de los síntomas en todos los pacientes con CUCI con pancolitis y 12 años después en los que padecen colitis izquierda. Con colangitis esclerosante primaria debe realizarse desde el momento de diagnóstico.

La vigilancia debe realizarse de acuerdo a la estratificación del riesgo para el desarrollo de displasia, la cual debe realizarse cada año en los pacientes de riesgo más alto, como aquéllos con colangitis esclerosante primaria, inflamación persistente de la mucosa e, histológicamente, antecedente familiar de cáncer colorrectal; mientras que en los pacientes de bajo riesgo, como aquéllos con colitis izquierda, en remisión endoscópica e histológica puede ser cada cinco años<sup>11</sup>.

## **¿CUÁL ES EL MEJOR MÉTODO ENDOSCÓPICO PARA LA DETECCIÓN DE LA DISPLASIA EN LOS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?**

Es recomendable realizar cromoendoscopia con índigo carmín o azul de metileno y magnificación para la detección de lesiones planas asociadas a displasia. En caso de no contar con experiencia o el equipo necesario, se deberán tomar biopsias en los cuatro cuadrantes cada 10 cm hasta el colon descendente y cada 5 cm en el sigmoides y recto<sup>11</sup>.

## **¿CUÁLES SON LOS OBJETIVOS DE TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?**

Las metas son la inducción y el mantenimiento de la remisión, disminución de las complicaciones, hospitalizaciones y cirugías. Las estrategias terapéuticas actuales se clasifican en las que tratan la enfermedad activa –terapia de inducción– y las que mantienen la remisión –terapia de mantenimiento.

La remisión completa o profunda debe ser el desenlace primario del tratamiento, y se refiere a la cicatrización endoscópica (mucosa normal y desaparición completa de las úlceras) o al menos remisión clínica (sin sangrado activo). La cicatrización de la mucosa es uno de los principales factores predictores a largo plazo de la CUCI. Los pacientes que logran este desenlace cursan con menor tasa de hospitalizaciones y colectomías, así como con disminución en la necesidad de esteroides. Por otro lado, la remisión histológica se asocia con reducción importante del riesgo de cáncer colorrectal<sup>6</sup>.

## **¿CUÁNTOS TIPOS DE REMISIÓN SE HAN DESCRITO EN LA COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?**

Existen cuatro tipos de remisión<sup>6</sup>:

- La remisión clínica consiste en la desaparición de los síntomas como diarrea y sangrado rectal.
- La remisión bioquímica es la normalización de los valores de PCR y CP fecal.
- La remisión endoscópica consiste en la normalización de la mucosa y desaparición de las úlceras.
- La remisión histológica se define como la ausencia de infiltrado inflamatorio, abscesos de criptas y criptitis, así como mejoría en la arquitectura de las criptas.

### **¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN EN LOS PACIENTES CON ACTIVIDAD LEVE DE LA COLITIS ULCEROSA CRÓNICA LOCALIZADA A NIVEL RECTAL?**

El tratamiento con mesalazina tópica en dosis de 1 g/día se recomienda como primera elección para inducir la remisión en los pacientes con proctitis activa leve-moderada. La mesalazina tópica es más efectiva que por vía oral para la proctitis por CUCI. En un reciente estudio controlado y aleatorizado se mostró que el supositorio 5-aminosalicilato (5-ASA) logró una remisión endoscópica del 83.8% en 4 semanas, en comparación con el 36.1% con placebo<sup>6,10</sup>.

### **¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN EN LOS PACIENTES CON ACTIVIDAD LEVE-MODERADA CON COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA CON AFECTACIÓN DEL LADO IZQUIERDO?**

El tratamiento concomitante con aminosalicilatos orales y tópicos con enemas es superior al de los aminosalicilatos orales como tratamiento de primera línea para la inducción de la remisión en los pacientes con CUCI activa leve-moderada con colitis izquierda. En un metaanálisis con cuatro estudios controlados y aleatorizados se mostró que la combinación de 5-ASA tópico y oral era superior a 5-ASA oral para la inducción de la remisión de la CUCI activa con cualquier extensión más allá del recto, con un riesgo relativo (RR) de 0.65 (IC 95%: 0.47-0.91)<sup>6,10</sup>. Es importante mencionar que existe una formulación de mesalazina con tecnología multimatrix o MMX la cual se libera de manera homogénea a lo largo de todo el colon lo cual permite que sea administrada una vez al día (2.4 a 4.8 g/día) y en donde se ha documentado mayor adherencia terapéutica por los pacientes.

### **¿CUÁL ES LA DOSIS DE MESALAZINA PARA LA INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN?**

El tratamiento con aminosalicilatos orales en dosis de 3.0-4.8 g/día o sulfasalazina 4.5 g/día se recomienda para la inducción de la remisión en los pacientes con CUCI activa leve-moderada. Los pacientes con CUCI deben ser evaluados dentro de 4-8 semanas después de comenzar el tratamiento con 5-ASA y, si no hay respuesta sintomática, debe considerarse modificar el tratamiento. En los pacientes con CUCI leve-moderada que logran una remisión clínica con aminosalicilatos orales o tópicos, se recomienda continuar con la misma terapia para el mantenimiento de la remisión completa. La dosis recomendada de 5-ASA oral debe ser individualizada para cada caso y se recomienda que sea como mínimo de 2-2.4 g/día<sup>6,10</sup>.

## **¿QUÉ TIPO DE TRATAMIENTO SE PUEDE ADMINISTRAR A LOS PACIENTES CON ACTIVIDAD LEVE DE COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA QUE HAN FALLADO AL TRATAMIENTO CON DOSIS MÁXIMA DE MESALAZINA DE CUALQUIER EXTENSIÓN MÁS ALLÁ DEL RECTO?**

El uso de esteroides orales novedosos de biodisponibilidad baja, como la budesónida multimatrix, se indica para la inducción de la remisión en los pacientes con CUCI activa leve-moderada de cualquier extensión que fallan a dosis máxima de 5 aminosalicilatos previo al uso de esteroides sistémicos<sup>6,10</sup>.

## **¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE ELECCIÓN EN LOS PACIENTES CON ACTIVIDAD MODERADA QUE HAN FALLADO A LA INDUCCIÓN CON 5 AMINOSALICILATOS?**

A los pacientes con CUCI moderada de cualquier extensión se les indica el uso de esteroides sistémicos orales como tratamiento de primera línea para la inducción de la remisión clínica. No se recomienda el uso de esteroides sistémicos orales por más de 12 semanas. Los esteroides no son de utilidad en la terapia de mantenimiento de la remisión en la CUCI<sup>6,10</sup>.

## **¿QUÉ ES LA ESTEROIDE DEPENDENCIA?**

- Se define en base a los dos siguientes escenarios clínicos:
- Pacientes incapaces de reducir la dosis de esteroides por debajo de lo equivalente a 10 mg/día de prednisona dentro de los primeros 3 meses de tratamiento, sin una enfermedad recurrente activa.
  - Pacientes que tienen una recaída en los primeros 3 meses después de haber discontinuado los esteroides<sup>6</sup>.

## **¿CÓMO SE DEFINE LA RESISTENCIA AL TRATAMIENTO CON ESTEROIDES POR VÍA ORAL?**

Son aquellos pacientes con actividad de la enfermedad a pesar de la administración de prednisona de hasta 0.75 mg/kg al día durante un periodo de 4 semanas<sup>6</sup>.

## **¿CUÁNDO SE UTILIZAN LAS TIOPURINAS EN LOS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?**

Se recomienda el uso de inmunomoduladores como las tiopurinas (azatioprina y 6-mercaptopurina) para el mantenimiento de la remisión

en los pacientes con CUCI esteroide dependiente. Además, como tratamiento combinado con la terapia a base de infliximab con el fin de mejorar la eficacia y disminuir la inmunogenicidad por parte del biológico<sup>6,10</sup>.

### **¿CUÁNDO SE CONSIDERA REFRACTARIEDAD A LAS TIOPURINAS?**

Estos pacientes tienen enfermedad activa o recaída a pesar de la administración de terapia con tiopurina en la dosis apropiada por al menos 3 meses (es decir, azatioprina 2-2.5 mg/kg al día o 6-mercaptopurina 1-1.5 mg/kg al día en ausencia de leucopenia)<sup>6</sup>.

### **¿CUÁNDO SE EVALÚA LA RESPUESTA A LOS ESTEROIDES INTRAVENOSOS EN LOS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA GRAVE?**

La respuesta de los pacientes con CUCI grave a los esteroides intravenosos (IV) debe evaluarse al tercer día<sup>6,10</sup>.

### **¿CUÁLES SON LOS PREDICTORES DE FALLA A LA RESPUESTA A LOS ESTEROIDES INTRAVENOSOS EN LOS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA GRAVE?**

Los criterios de Oxford establecen que los pacientes con > 8 deposiciones/día o 3-8 deposiciones/día y PCR > 45 mg/ml después de 3 días de terapia con esteroides IV tienen un 85% de riesgo de colectomía durante su hospitalización<sup>6,10</sup>.

### **¿QUÉ TRATAMIENTOS HAN DEMOSTRADO SU EFICACIA COMO TERAPIA DE RESCATE EN LOS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA GRAVE REFRACTARIOS A LOS ESTEROIDES INTRAVENOSOS?**

La terapia de rescate o de segunda línea se basa en la administración de infliximab o ciclosporina<sup>6,10</sup>.

### **¿CUÁNDO ESTÁ INDICADA LA TERAPIA BIOLÓGICA ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL $\alpha$ EN LOS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?**

La terapia biológica antifactor de necrosis tumoral  $\alpha$  (anti-TNF- $\alpha$ ) está indicada en los pacientes con CUCI moderada-grave con falta de respuesta

o intolerancia al tratamiento con aminosalicilatos, esteroides o inmunomoduladores. La terapia con infliximab es una opción para los pacientes con CUCI grave refractaria a los esteroides IV como una alternativa para evitar la colectomía<sup>6,10</sup>.

## ¿QUÉ ESTUDIOS DEBEN SOLICITARSE ANTES DEL INICIO DE LA TERAPIA BIOLÓGICA?

Se recomienda la realización de teleradiografía de tórax, QuantiFERON® Gold para tuberculosis y/o prueba de tuberculina, determinación de VIH, hepatitis viral B y C, y citología cervicovaginal (mujeres)<sup>6</sup>.

## ¿QUÉ AGENTES BIOLÓGICOS ENFOCADOS AL BLOQUEO DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL $\alpha$ HAN DEMOSTRADO SU EFICACIA Y SEGURIDAD EN LA COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?

Los tres agentes anti-TNF- $\alpha$  son infliximab, adalimumab y golimumab<sup>6,10</sup>.

- Infliximab: los estudios ACT 1 y 2 incluyeron un 56% de pacientes que estaban bajo tratamiento con esteroides al ingresar en el estudio, aunque la dosis pudo haber sido subóptima. A las 30 semanas, una proporción significativa de los pacientes que recibían infliximab versus placebo lograron la remisión libre de esteroides (21 vs. 7%;  $p = 0.01$ ); al año (en el estudio ACT 1 solamente) las tasas fueron del 26 y del 9%, respectivamente ( $p = 0.006$ ). Los efectos adversos fueron similares entre los grupos de tratamiento y el placebo.
- Adalimumab: los estudios ULTRA 1 y 2 mostraron que la eficacia a la semana 8 fue del 9.2, 10 y 18.5% en los grupos de placebo, adalimumab 80/40 mg y adalimumab 160/80 mg, respectivamente. A la semana 52, el 17.3 y el 8.5% de los pacientes lograron remisión clínica en los grupos de adalimumab y placebo, respectivamente ( $p = 0.002$ ). A la semana 52, se observó respuesta clínica en el 30.2 versus 18.3% para los grupos de adalimumab y placebo, respectivamente ( $p = 0.002$ ). Los efectos adversos fueron similares entre los grupos de tratamiento y el placebo.
- Golimumab: el estudio PURSUIT SC demostró que las tasas de remisión clínica y cicatrización de la mucosa fueron significativamente más altas en los grupos de golimumab versus los de placebo ( $p \leq 0.0014$ ). El tratamiento subcutáneo con golimumab indujo respuesta clínica, cicatrización de la mucosa y mejora en la calidad de vida de los pacientes con CUCI activa, comparados con el grupo de placebo.



		Niveles séricos de anti-TNF	
		+	-
Inmunogenicidad	+	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agregar inmunomodulador</li> <li>Cambiar a biológico de diferente clase</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Agregar inmunomodulador</li> <li>Cambiar a otro agente anti-TNF</li> </ul>
	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cambiar a biológico de diferente clase</li> <li>Cirugía</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Verificar adherencia</li> <li>Intensificar dosis de anti-TNF</li> </ul>

**Figura 7.** Optimización del tratamiento anti-TNF basado en niveles del anticuerpo e inmunogenicidad.

### ¿CUÁLES SON LAS ESTRATEGIAS PARA OPTIMIZAR LA TERAPIA ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL EN CASO DE PÉRDIDA DE RESPUESTA?

Durante el esquema de mantenimiento, una pérdida secundaria puede ser el resultado de la presencia de niveles bajos del medicamento (45%) o de la formación de anticuerpos contra el biológico (17%). El ajuste del tratamiento en base a niveles de anti-TNF y anticuerpos se realiza en base a los mostrado en la figura 7.

La optimización del tratamiento con anti-TNF se basa empíricamente en doblar la dosis o disminuir los intervalos de administración. Sin embargo, sería ideal medir los niveles séricos de anti-TNF y la formación de anticuerpos anti-TNF<sup>6,10</sup>.

### ¿QUÉ OTROS AGENTES BIOLÓGICOS ESTÁN APROBADOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?

El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado específico que tiene por objetivo la integrina  $\alpha4\beta7$  (una glucoproteína de superficie variable expresada en la superficie de células circulantes T y B), interactuando con la molécula de adhesión *mucosal addressin cell adhesion molecule 1* (MAdCAM-1), que se expresa específicamente en la vasculatura intestinal. El estudio GEMINI 1 evaluó la eficacia y la seguridad de vedolizumab en pacientes con CUCI. Los resultados del vedolizumab en los pacientes con CUCI mostraron que el 17% de los pacientes que

recibieron vedolizumab y el 5% de los que recibieron placebo tuvieron remisión clínica ( $p < 0.001$ ). Para la terapia de mantenimiento a la semana 52, los pacientes asignados aleatoriamente para seguir recibiendo vedolizumab (el 42% cada 8 semanas y el 45% cada 4 semanas) tenían más probabilidades de tener remisión clínica que los asignados aleatoriamente a cambiar a placebo (16%) ( $p < 0.001$ )<sup>6,10</sup>.

### **¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE MOLÉCULAS PEQUEÑAS APROBADO PARA USAR EN LOS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA REFRACTARIOS AL TRATAMIENTO CONVENCIONAL Y TERAPIA ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL?**

El tofacitinib es un inhibidor de molécula pequeña inhibidor de la cinasa Janus que ha sido recientemente aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) (30 de mayo de 2018) para usar en los pacientes con CUCI. En el estudio OCTAVE se analizaron 1,157 pacientes que recibieron tofacitinib 5 o 10 mg/12 h por vía oral hasta por 4.4 años de seguimiento. Los resultados de seguridad mostraron que los eventos adversos más frecuentes calculados por tasa de incidencia fueron: infección por herpes zóster (4.1/100 personas y año), infecciones graves (2.0/100 personas y año), infecciones oportunistas (1.3/100 personas y año), cáncer de piel tipo no melanoma (0.7/100 personas y año), eventos cardiovasculares mayores y perforación intestinal (0.2/100 personas y año). El tratamiento con tofacitinib es seguro, aunque las reacciones adversas son dosis dependientes. Además, en otro estudio de las mismas cohortes OCTAVE 1 y 2 se demostró que el retratamiento posterior a la suspensión de tofacitinib a dosis de 10 mg fue eficaz y bien tolerado desde la semana 8 al año de seguimiento<sup>11</sup>.

### **¿CUÁLES SON LAS INDICACIONES DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN LOS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?**

En la CUCI los procedimientos quirúrgicos se dividen en emergentes, urgentes y cirugía electiva. La cirugía de emergencia se realiza en aquellos pacientes que presentan megacolon tóxico, perforación, hemorragia masiva, sepsis o enfermedad fulminante que no fue posible controlar con el tratamiento médico intensivo. El megacolon tóxico es un cuadro grave agudo caracterizado por dilatación del colon transverso  $> 6$  cm cuyo manejo emergente es la colectomía y ocurre en cerca del 20 al 30% de los pacientes hospitalizados con CUCI grave. La perforación es una complicación grave caracterizada por una alta mortalidad, que oscila del 27 al 57%. La cirugía electiva se lleva a cabo en los pacientes con refractariedad al tratamiento médico y la presencia de displasia o cáncer colorectal<sup>6,10</sup>.

## **¿CUÁL ES EL IMPACTO EN LA FERTILIDAD EN UNA MUJER JOVEN A QUIEN SE LE REALIZA PROCTOCOLECTOMÍA?**

En los casos de CUCI, las tasas de fertilidad son normales, excepto en los pacientes con colectomía total y reconstrucción de reservorio ileoanal (RIA). De acuerdo con diferentes reportes, puede existir un riesgo tres veces mayor de infertilidad en aquellos pacientes como resultado de adhesiones pélvicas después de cirugía y obstrucción de trompas subsecuente. Dos estudios publicados que evalúan el impacto de la proctocolectomía con reconstrucción de RIA sobre la anatomía pélvica indicaron que un 50% de las pacientes presentaron obstrucción de las trompas de Falopio unilateral o bilateral completa. Este riesgo parecería menor para los procedimientos laparoscópicos<sup>12</sup>.

## **¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE LA INFLAMACIÓN DEL RESERVORIO ILEAL O POUCHITIS AGUDA?**

La pouchitis (inflamación del reservorio) es la complicación más común y ocurre en más del 50% de los pacientes a los 10 años. La CUCI extensa, la presencia de manifestaciones extraintestinales –principalmente colangitis esclerosante primaria–, no fumar, altos niveles de p-ANCA preoperatorios, uso de esteroides e ingesta de AINE son considerados factores de riesgo para desarrollar pouchitis.

El tratamiento de primera línea en los pacientes con pouchitis aguda es el ciprofloxacino 500 mg/2 veces al día o metronidazol 15-20 mg/kg al día durante 2 semanas<sup>10,12</sup>.

## **¿CUÁLES SON LAS CONSECUENCIAS EN LAS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA QUE SE EMBARAZAN CON ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD?**

El estado de la enfermedad en el momento de la concepción es también un factor importante que afecta al curso de la enfermedad. Las pacientes que conciban durante periodos de enfermedad activa generalmente presentarán síntomas durante el embarazo, mientras que las que conciban durante la remisión muy probablemente no presenten síntomas de enfermedad durante el embarazo. En una cohorte con seguimiento de 10 años, la concepción durante la remisión generalmente significaba que el riesgo de recaída era similar al que presentaban las pacientes no embarazadas. En contraste, cuando la concepción ocurría durante una fase activa de la enfermedad, dos terceras partes de las pacientes presentaron recaídas durante el embarazo<sup>12</sup>.

## ¿QUÉ MEDICAMENTOS SON SEGUROS DURANTE EL EMBARAZO EN LAS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA?

La mayoría de los fármacos utilizados para el tratamiento de la EII, con la excepción del metotrexato y la talidomida, no están vinculados a un riesgo incrementado para malformaciones congénitas o eventos fetales adversos, y por lo tanto están aprobados para su uso durante el embarazo.

La sulfasalazina y todos los aminosalicilatos en general se consideran seguros (categoría B de la FDA). Todos los corticosteroides (categoría C de la FDA) cruzan la placenta, pero son sometidos a una rápida conversión a metabolitos menos activos a través de la acción de la enzima placentaria 11-hidroxiesteroide deshidrogenasa. Esto ocurre de tal manera que la concentración en la sangre fetal es baja.

Tanto la azatioprina como su metabolito 6-mercaptopurina permanecen en la categoría D de la FDA, siendo segura su administración en el embarazo y lactancia. Datos preliminares de pacientes con EII en el registro prospectivo de resultados de embarazo (estudio PIANO) expuestas a tratamiento con anti-TNF y tiopurina sugieren que no existe un vínculo entre la terapia con inmunosupresores y las anomalías congénitas, o crecimiento y desarrollo anormal del recién nacido.

La ciclosporina (categoría C de la FDA) es un fármaco ampliamente utilizado en pacientes postrasplante o con enfermedad injerto contra huésped. En el contexto de la EII, la ciclosporina prescrita para tratar la CUCI refractaria ha probado ser tanto segura como efectiva. Aunque el uso de este fármaco debe considerarse para casos de CUCI fulminante, algunos autores sugieren que el uso de primera línea de biológicos es más seguro en aquellos casos (clase C de la FDA), ahora que existe más evidencia sobre su uso durante el embarazo. El metotrexato y la talidomida son fármacos teratogénicos (categoría X de la FDA) y están contraindicados durante el embarazo. Es aconsejable que tanto los pacientes masculinos como los femeninos que traten de concebir descontinúen la dosificación y esperen de 3 a 6 meses antes de abandonar el uso de los anticonceptivos.

Todos los agentes anti-TNF disponibles actualmente están clasificados por la FDA como de categoría B para el embarazo. El infliximab y el adalimumab son anticuerpos monoclonales de tipo inmunoglobulina G isotipo 1(IgG1) transportados activamente por toda la placenta. El registro PIANO no ha reportado tasas aumentadas de anomalías congénitas, crecimiento y desarrollo anormal, u otras complicaciones en los recién nacidos de madres que reciben biológicos<sup>12</sup>.

## **¿CUÁNTO TIEMPO DEBE EVITARSE LA ADMINISTRACIÓN DE VACUNAS DE VIRUS VIVOS ATENUADOS EN LOS RECIÉN NACIDOS DE MADRES EXPUESTAS A LA TERAPIA ANTIFACTOR DE NECROSIS TUMORAL?**

En los recién nacidos de madres expuestas a agentes anti-TNF que cruzan la barrera placentaria (infliximab, adalimumab, golimumab) pueden encontrarse niveles detectables durante los primeros seis meses de vida. Por lo tanto, la administración de vacunas con gérmenes vivos atenuados (bacilo Calmette-Guerin [BCG], polio oral, rotavirus) debe evitarse durante ese periodo. La transferencia de anticuerpos anti-TNF al feto expone al neonato durante los primeros meses de vida a un riesgo aumentado para infecciones y una respuesta inadecuada a las vacunas, especialmente a las vacunas de gérmenes vivos como la BCG, rotavirus y varicela zóster<sup>12</sup>.

## **¿CUÁLES SON LAS VACUNAS DE VIRUS VIVOS ATENUADOS QUE DEBEN ADMINISTRARSE A LOS PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA CRÓNICA IDIOPÁTICA ANTES DEL INICIO DE INMUNOMODULADORES Y TERAPIA BIOLÓGICA?**

Antes de iniciarse un programa de vacunación en pacientes con EI debe determinarse el estado de inmunocompetencia del paciente, porque es un factor importante que potencialmente influye en la respuesta inmunológica, no sólo contra infecciones, sino también en respuesta a la vacunación. Las vacunas con virus vivos atenuados debe realizarse al menos tres semanas antes del comienzo de la terapia inmunosupresora o la inmunización subsecuente sólo puede darse después de una suspensión de 3-6 meses de toda terapia con inmunosupresores. Estas vacunas incluyen a la varicela zóster, sarampión, rubéola, parotiditis, poliomielitis, fiebre amarilla, dengue e influenza intranasal<sup>12</sup>.

## **¿QUÉ MEDIDAS DEBEN LLEVARSE A CABO EN LOS PACIENTES EXPUESTOS A LAS TIOPURINAS?**

La radiación ultravioleta está asociada con el riesgo de cáncer de piel basocelular secundaria a un incremento de la fotosensibilidad por la ingesta de tiopurinas como azatioprina y 6-mercaptopurina. En consecuencia, se recomienda evitar una exposición excesiva al sol, el uso de bloqueantes solares en áreas expuestas al sol, uso de sombrero, así como revisión anual por el dermatólogo para la detección de alguna lesión maligna en la piel<sup>12</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento-Aguilar A, Toledo-Mauriño JJ, Bozada-Gutiérrez KE, Bosques-Padilla FJ, Martínez-Vázquez MA et al. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Mexico from a nationwide cohort study in a period of 15 years (2000-2017). *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(27):e16291.
2. Yamamoto-Furusho JK, Fonseca-Camarillo G. Genetic Markers Associated with Clinical Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(11):2683-95.
3. Fonseca-Camarillo G, Yamamoto-Furusho JK. Immunoregulatory Pathways Involved in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(9):2188-93.
4. Piovani D, Danese S, Peyrin-Biroulet L, Bonovas S. Environmental, Nutritional and Socio-Economic Determinants of IBD Incidence: A Global Ecological Study. *J Crohns Colitis*. 2019. [Epub ahead of print]
5. Richard ML, Sokol H. The gut mycobiota: insights into analysis, environmental interactions and role in gastrointestinal diseases. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(6):331-45.
6. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, de-Paula J, Galiano MT, Ibañez P, Julio F, et al. Diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease: First Latin American Consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation. *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(1):46-84.
7. Yamamoto-Furusho JK, Takahashi-Monroy T, Vergara-Fernandez O, Reyes E, Uscanga L. Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-anca) in chronic ulcerative colitis: experience in a Mexican institution. *World J Gastroenterol*. 2006;12(21):3406-9.
8. Rodríguez-Reyna TS, Martínez-Reyes C, Yamamoto-Furusho JK. Rheumatic manifestations of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2009;15(44):5517-24.
9. Rodríguez-Bores L, Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusho JK. Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2007;13(46):6156-65.
10. Yamamoto-Furusho JK, Gutiérrez-Grobe Y, López-Gómez JG, Bosques-Padilla F, Rocha-Ramírez JL. The Mexican consensus on the diagnosis and treatment of ulcerative colitis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83(2):144-67.
11. Yamamoto-Furusho JK. Inflammatory bowel disease therapy: blockade of cytokines and cytokine signaling pathways. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34(4):187-93.
12. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla F, Daffra P, De Paula JA, Etchevers J, Galiano MT, et al. Special situations in inflammatory bowel disease: First Latin American consensus of the Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO) (Second part). *Rev Gastroenterol Mex*. 2017;82(2):134-55.

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



**PERMANYER**  
www.permanyer.com

© 2019 Permanyer

Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España  
permanyer@permanyer.com

© 2019 Permanyer México

Temístocles, 315  
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo  
11560 Ciudad de México  
Tel.: (044) 55 2728 5183  
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO  
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Edición impresa en México

**ISBN de colección:** 978-84-9926-832-3

**ISBN:** 978-84-17670-74-0

**Ref.:** 5432BX191

#### **Reservados todos los derechos**

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiando, grabando o cualquier otro modo.

La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.