

Elena Ricart  
Departamento de Gastroenterología.  
Hospital Clínic, Barcelona  
IDIBAPS y CIBERehd

## Colitis ulcerosa: diagnóstico y clasificación

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria intestinal crónica que afecta a la mucosa del colon. La afectación se inicia en el recto y, de forma continua, puede alcanzar una extensión variable en sentido proximal hasta el ciego. Típicamente, cursa en forma de brotes de actividad inflamatoria durante los cuales el paciente presenta la sintomatología clásica de la enfermedad (diarrea, rectorragia y dolor abdominal) acompañada o no de síntomas sistémicos (dependiendo de la extensión de la CU y de la gravedad del brote) y/o de manifestaciones extraintestinales. Estos periodos se siguen de períodos de inactividad (remisión) en los que los pacientes se hallan asintomáticos.

No existe ningún síntoma ni ningún hallazgo en las exploraciones complementarias que sea patognomónico o exclusivo de la CU, por lo que para llegar a un diagnóstico definitivo suele ser necesaria la combinación de hallazgos clínicos, biológicos, endoscópicos, radiológicos e histológicos sugestivos de la entidad. Los criterios más comúnmente utilizados son los de Lennard-Jones, que incluyen criterios clínicos, endoscópicos, radiológicos y anatomopatológicos<sup>1</sup> (tabla 1).

El cuadro clínico depende de la extensión de la enfermedad y del grado de actividad. El síntoma más característico es la diarrea con sangre. Por lo general, el paciente consulta cuando ya han pasado varias semanas desde el comienzo de los síntomas. Aunque la instauración lenta e insidiosa es característica de la CU, también puede presentarse como un cuadro de instauración aguda simulando una colitis infecciosa. El número de deposiciones se incrementa y su volumen disminuye en la mayoría de los pacientes debi-

### OBJETIVOS DE ESTE CAPÍTULO

- » Definir los criterios diagnósticos de la colitis ulcerosa, así como su clasificación y gravedad con el objetivo de establecer la estrategia terapéutica adecuada para cada situación clínica.
- » Proporcionar información acerca del arsenal terapéutico disponible hoy en día para el tratamiento de la colitis ulcerosa, tanto en lo que concierne a recursos médicos como quirúrgicos.
- » Subrayar los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal y displasia, en la colitis ulcerosa; establecer pautas para su detección precoz y profilaxis.

### REFERENCIAS CLAVE

1. Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol/Suppl* 1989;170:2-6.
2. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955;2:1041-8.
3. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994;330:1841-5.
4. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
5. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010;138:746-774.

**TABLA 1. Criterios diagnósticos de Lennard-Jones para la colitis ulcerosa**

› Criterios clínicos.
• Rectorragias.
• Diarrea crónica (en un 10% de los casos puede haber estreñimiento).
• Dolor abdominal.
• Manifestaciones extraintestinales.
› Criterios endoscópicos.
• Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable.
• Exudados o ulceraciones.
• Friabilidad espontánea o al roce.
• Pseudopólipos y pólipos.
• Lesiones continuas y con afectación prácticamente constante del recto.
› Criterios radiológicos.
• Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos.
• Cambios de calibre, aumento del espacio recto-sacro.
• Acortamiento del colon.
• Pérdida de haustración.
› Criterios histológicos.
• Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de las criptas, microabscesos, depleción de células caliciformes.
• Menores: infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de la vascularización mucosa, metaplasia de células de Paneth, atrofia mucosa, hipertrofia linfoide.

do a la inflamación del recto. Cuando la afectación rectal es intensa se produce la emisión frecuente de pequeñas cantidades de sangre y moco, aisladas o junto a pequeña cantidad de heces líquidas. Asimismo, estos pacientes pueden presentar el denominado “síndrome rectal”, término que incluye urgencia, incontinencia y tenesmo rectal. Algunos pacientes con colitis izquierda presentan estreñimiento en lugar de diarrea durante los brotes. Se aduce, en estos casos, que la actividad inflamatoria provoca un estado de espasticidad que enlentece el tránsito.

La falta de especificidad de las alteraciones analíticas que se pueden presentar en la CU hace que los estudios de laboratorio no sean herramientas muy útiles a la hora de establecer el diagnóstico de esta enfermedad pero sí para valorar la actividad clínica de la misma. Así, mientras los pacientes que debutan con una enfermedad leve no suelen mostrar alteraciones en los valores de laboratorio, aquellos que presentan brotes moderados o graves pueden cursar con anemia de mayor o menor intensidad

y/o un déficit de hierro, así como hipoalbuminemia y elevación de reactantes de fase aguda<sup>2</sup>.

La colonoscopia con toma de biopsias es la exploración complementaria que permite confirmar el diagnóstico de CU. La afectación macroscópica de la mucosa es difusa y continua (sin áreas interlesionales aparentemente sanas), afectando desde el recto en sentido proximal. Las lesiones varían en función de la gravedad del brote. En los casos más leves aparece disminución o desaparición del patrón vascular, edema y eritema mientras que en casos más graves aparecen úlceras de diversos tamaños y sangrado espontáneo al roce<sup>3</sup> (figura 1).

El examen histológico permite obtener datos de gran valor para el diagnóstico de CU. No obstante, los hallazgos no son exclusivos de esta entidad y están en estrecha relación con el grado de actividad inflamatoria. En los brotes agudos la mucosa presenta un importante infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos y células plasmáticas, junto a neutrófilos que aparecen predominantemente en las criptas, formando abscesos crípticos muy

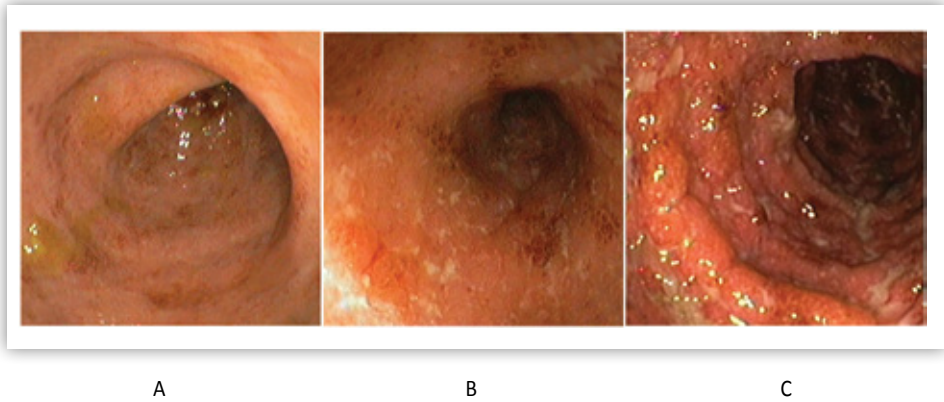


Figura 1. Hallazgos endoscópicos en la CU según su gravedad de las lesiones de la mucosa: A) Leve (eritema, disminución del patrón vascular, discreta friabilidad); B) Moderada (marcado eritema, ausencia del patrón vascular, friabilidad y erosiones); C) Grave (exudado y hemorragia espontánea, úlceras profundas).

característicos, pero no patognomónicos. Durante las fases de remisión desaparece el infiltrado inflamatorio y los abscesos crípticos; sin embargo, las criptas permanecen distorsionadas.

La extensión de las lesiones en la CU tiene una implicación pronóstica y terapéutica muy importante. Tradicionalmente, la CU se ha clasificado en:

- 】 **Proctitis ulcerosa:** afectación circunscrita al recto (15 cm desde el esfínter anal). Representa entre el 25-30% del global de la CU.
- 】 **Rectosigmoiditis y colitis izquierda:** se incluyen los pacientes con afectación de recto, sigma y colon descendente hasta el ángulo esplénico. En ocasiones la rectosigmoiditis se agrupa en esta denominación y pueden llegar a representar el 40- 45 % de las colitis ulcerosas.
- 】 **Colitis extensa:** la inflamación rebasa el ángulo esplénico, extendiéndose desde el recto hasta el ángulo hepático, incluyendo el colon transverso.
- 】 **Pancolitis:** afectación de todo el marco cólico. Este grupo representa el 10-15 % del total de CU.

Más recientemente, la CU se ha clasificado según su extensión y su gravedad en la denominada clasificación de Montreal<sup>4</sup> (tabla 2).

## Índices de actividad de la colitis ulcerosa

La gran dificultad para evaluar la gravedad y la actividad de la CU, debido principalmente a su gran heterogeneidad y al hecho de ser un proceso inflamatorio que cursa con periodos de actividad y de remisión, ha llevado al desarrollo de diferentes índices de actividad que, basándose en variables concretas y objetivas, permiten establecer la gravedad del brote y evaluar la eficacia de los tratamientos. Los más utilizados, tanto en la práctica clínica, como, especialmente, en los estudios controlados, incluyen el índice de Truelove-Witts<sup>5</sup> y el índice de actividad de la Clínica Mayo<sup>6</sup> (tablas 3 y 4).

A pesar de que la mayoría de los índices desarrollados posteriormente no han logrado desplazar al de Truelove-Witts, éste comporta una serie de problemas o deficiencias. En primer lugar, no es capaz de reflejar con exactitud la gravedad y, de modo inexacto, pacientes con gran repercusión clínica son clasificados como moderados. En segundo lugar, presenta una tendencia a sobrevalorar algunos brotes distales que, sin tener una grave repercusión general, suelen presentar un elevado número de deposiciones, la mayoría con sangre.

El índice de actividad de la Clínica Mayo es otro de los índices de actividad más utilizados en la práctica clínica y se ha convertido en el índice de elección de los grandes ensayos clínicos en la CU<sup>6</sup>. Una ventaja importante de este índice es la incorporación

TABLA 2. Clasificación de Montreal de la colitis ulcerosa

Extensión (E).	
• E 1	Proctitis ulcerosa: afección limitada al recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión rectosigmoidea).
• E 2	Colitis izquierda (o colitis distal): afección limitada al colon izquierdo (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico).
• E 3	Colitis extensa (pancolitis): afección que se extiende más allá del ángulo esplénico.
Gravedad (S)	
• S 0	Colitis en remisión (colitis silente): no hay síntomas de la enfermedad.
• S 1	Colitis leve: presencia de cuatro o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la VSG.
• S 2	Colitis moderada: criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afección sistémica leves.
• S 3	Colitis grave: presencia de seis o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la VSG, a menudo con signos de afección (“toxicidad”) sistémica grave.

TABLA 3. Índice de Truelove-Witts.

Clínica	Grave (3)	Moderado (2)	Leve (1)
Número deposiciones	> 6	4 - 6	< 4
Sangre en heces	+++	+	-
Hemoglobina V (g/l) H	< 10	10 - 14	> 14
Albúmina (g/l)	< 3	3 - 3,2	> 3,2
Fiebre (°C)	> 38	37 - 38	< 37
Taquicardia	> 100	80 - 100	< 80
VSG	> 30	15 - 30	< 15
Leucocitos (x 1.000)	> 13	10 - 13	< 10
Potasio	< 3	3 - 3,8	> 3,8
Inactiva: 9- 10			
Leve: 11- 15			
Moderada: 16- 21			
Grave: 22- 27			

de hallazgos endoscópicos en la valoración, de gran utilidad para evaluar con mayor objetividad la respuesta a diversos tratamientos farmacológicos. Otros índices de actividad de la CU incluyen el índice de Seo<sup>7</sup> y la escala de Lichtiger<sup>8</sup>. En niños puede ser de utilidad el índice PUCAY, el único que ha sido sometido a un proceso de valoración formal<sup>9</sup>.

### Tratamiento médico de la colitis ulcerosa

El manejo de la CU incluye tanto el tratamiento de los brotes de actividad (inducción de la remisión) como la prevención de los mismos (mantenimiento

de la remisión). Aunque la indicación del tratamiento viene determinada fundamentalmente por el grado de actividad y la extensión de la enfermedad, existen otros factores que deben tenerse en cuenta cuando se trata de prescribir uno u otro fármaco o incluso indicar tratamiento quirúrgico. La edad, el tiempo de evolución de la CU, la comorbilidad y la disposición del paciente para adherirse al tratamiento son algunos de los factores que inducen a escoger una u otra opción terapéutica. A continuación se describen las diferentes opciones farmacológicas disponibles tanto para inducir la remisión

TABLA 4. Índice de Mayo (UCDAI)

Variable	Puntuación
1. Frecuencia defecatoria	
Normal	0
1-2 dep/día más de lo habitual	1
3-4 dep/día más de lo habitual	2
> 4 dep/día más de lo habitual	3
2. Sangrado rectal	
Ninguno	0
Hilos hemáticos en menos de la mitad de las deposiciones	1
Sangrado visible en la mayoría de las deposiciones	2
Rectorragias sin heces	3
3. Apariencia endoscópica de la mucosa	
Normal	0
Enfermedad leve	1
Enfermedad moderada	2
Enfermedad grave	3
4. Valoración médica	
Normal	0
Leve	1
Moderado	2
Grave	3
Remisión: UCDAI < 2	
Enfermedad grave: UCDAI > 9	

de un brote, como para prevenir y/o disminuir el riesgo de recidiva. El lector puede consultar en la tabla 5 pautas concretas de actuación en función de la gravedad de los brotes. Especialmente en los casos en que el brote debuta con diarrea (a menudo sanguinolenta) resulta prudente considerar la posibilidad de una infección gastrointestinal concomitante, mediante el examen bacteriológico de las heces, con el fin de excluir la presencia de un patógeno entérico subsidiario de tratamiento específico. Éstos incluyen básicamente la toxina de *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Aeromonas*, *Escherichia coli* O157:H7 y enfermedades de transmisión sexual en pacientes con proctitis.

## Inducción de la remisión

### AMINOSALICILATOS

Tanto la salazopirina como los aminosalicilatos (5-ASA) son superiores al placebo para la inducción de la remisión tanto, clínica como endoscópica, en la

CU activa leve o moderada y son los fármacos de elección en esta situación clínica<sup>10,11</sup>. A pesar de que los 5-ASA tienen un coste económico más elevado, su mejor perfil de seguridad se ha traducido en una reducción progresiva de la utilización de la salazopirina en la práctica clínica aunque esta última podría ser de elección para aquellos pacientes con manifestaciones articulares de la enfermedad y buena tolerancia al fármaco.

Entre los compuestos de 5-ASA, la mesalazina es la única utilizada en nuestro medio ya que otras moléculas no están disponibles, bien por haber sido retiradas del mercado español (olsalazina), bien por no haber sido comercializadas (balsalazida). La mesalazina se halla disponible tanto para administración oral (comprimidos, gránulos) como tópica (supositorios, enemas líquidos o en espuma). Este aspecto es altamente relevante teniendo en cuenta que los compuestos de 5-ASA tienen efecto tópico y que una vez absorbidos son rápidamente acetilados, dando lugar a metabolitos inactivos.

TABLA 5. Pautas recomendadas para el tratamiento de los brotes de la CU

### Brote leve-moderado.

- a. Proctitis ulcerosa.
  - Salicilatos tópicos [los supositorios se toleran mejor que los enemas].
- b. Colitis distal y extensa [tratamiento combinado por vía sistémica y tópica].
  - Salicilatos sistémicos vía oral.
    - 5-ASA  $\geq$  3 g/día.
    - Alternativas al 5-ASA.
      - Sulfasalazina [2-4 g/día] si buena tolerancia. Considerar especialmente en pacientes con síntomas articulares concomitantes.
      - Dipropionato de beclometasona, 5 mg vo/24h. Considerar especialmente en pacientes que llevaban terapia de mantenimiento con 5-ASA a dosis  $>$  2 g/día. No es una alternativa al 5-ASA sino una terapia complementaria.
  - Tratamiento tópico
    - Enemas de 5-ASA (1-4 g/día) ( $>$  efectividad que los enemas de esteroides).
    - Alternativas a los enemas de 5-ASA.
      - 5-ASA en espuma (1-4 g/día).
      - Enemas de budesonida (2 mg/12-24h).
      - Espuma de acetato de triamcinolona (1-2 aplicaciones/día).
  - En caso de no respuesta después de 2-4 semanas:
    - Corticoesteroides de acción sistémica (1 mg/kg de prednisona o dosis equivalente de otros esteroides).
  - En ausencia de respuesta después de 3-5 días tratar al paciente como si sufriera un brote grave.

### Brote grave

#### Medidas generales:

- Nutrición:
  - Mantener la dieta oral siempre que sea posible.
  - En el caso de precisar nutrición artificial, es de elección la vía enteral (más fisiológica, más económica y con menos efectos adversos).
  - Reservar la nutrición parenteral exclusivamente para casos de intolerancia a la nutrición enteral o complicaciones locales graves, incluyendo obstrucción intestinal, hemorragia masiva, megacolon tóxico o sospecha de perforación.
- Efectuar siempre Rx simple de abdomen para obtener una aproximación inicial a la extensión de la colitis (las heces no se localizan habitualmente en la mucosa inflamada) y descartar megacolon tóxico, gas intramural (premonitorio de perforación) o neumoperitoneo. Monitorizar la evolución radiológica cada 24-48 h durante el seguimiento del brote<sup>1</sup>.
- Solicitar cultivos para la detección de gémenes enteroinvasivos, incluyendo parásitos y la toxina de *Clostridium difficile*.
- Efectuar rectosigmoidoscopia sin preparación y con baja insuflación y tomar biopsias de la mucosa para excluir sobreinfección por CMV.
- Profilaxis de tromboembolismo con heparina (excepto en casos de hemorragia masiva).

#### Medidas específicas:

- Corticoesteroides sistémicos:
  - 1 mg/kg/día de prednisona o 0,8 mg/kg/día de metilprednisolona o dosis equivalente de otros esteroides (dosis única, perfusión continua o dosis fragmentadas son igualmente eficaces).
  - Administración de suplementos de calcio (1-1,5 g/día) y Vit D (800 ui/día) como prevención de la pérdida de masa ósea.
- Enemas (o espuma) de 5-ASA (1-2 dosis diarias) cuando los síntomas rectales son prominentes.
- Los pacientes que no toleran los enemas de 5-ASA pueden beneficiarse de un goteo intrarrectal de hidrocortisona (100 mg en 200 cc de agua) cada 8-12 h.

TABLA 5. Pautas recomendadas para el tratamiento de los brotes de la CU (continuación)

- Si el paciente presenta corticorrefractoriedad con falta de respuesta a los 3-5 días, puede plantearse tratamiento con ciclosporina iv o infliximab:
  - Opción 1: tratamiento con CyA iv.
    - Dosis inicial de 2 mg/kg/día dividida en dos dosis fraccionadas.
    - Medir niveles de CyA cada 2-3 días y ajustar posteriormente la dosis para mantener niveles plasmáticos de CyA entre 150-250 ng/ml (efectuar la extracción antes de administrar el fármaco).
    - Control estricto de las cifras de presión arterial, control de la función renal cada 2-3 días y niveles de colesterolemia (por debajo de 120 mg/dl aumenta la probabilidad de temblor y convulsiones).
    - Prolongar el tratamiento un mínimo de 7 días durante los cuales deben mantenerse los corticoesteroides a las mismas dosis.
    - Opcionalmente puede llevarse a cabo profilaxis de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* con cotrimoxazol, tres veces por semana (igualmente efectiva que la dosis diaria y con menor probabilidad de aumentar la nefrotoxicidad por CyA1).
    - Si se documenta la existencia de una sobreinfección por CMV administrar de forma simultánea ganciclovir a la dosis de 5 mg/kg/día por vía iv. Alternativamente puede emplearse vanganciclovir a la dosis de 900 mg/día. Ambas estrategias son eficaces y contribuyen a prevenir además infecciones por otros herpesvirus como el VHS y el VEB, a la vez que disminuyen el riesgo de bacteriemias e infecciones fúngicas, cuya prevalencia aumenta en presencia del CMV debido a sus propiedades inmunomoduladoras.
  - Opción 2. Infliximab a la dosis de 5 mg/kg/iv.
    - Especialmente en pacientes con insuficiencia renal, hipertensión arterial o niveles plasmáticos de colesterol < 120 mg, en los que la CyA está contraindicada.
    - Antes es imprescindible disponer del estado de infección por VHB (HBsAg, AchBc) y descartar tuberculosis activa o latente y/o contactos recientes mediante anamnesis dirigida, Rx tórax, test de tuberculina y/o test de producción de interferón gamma.

<sup>1</sup> El lector puede ampliar información sobre el megacolon tóxico y los criterios para su diagnóstico (criterios de Jalan) en el capítulo 37.

<sup>2</sup> Green H, Paul M, Vidal L, Leibovici L. Profilaxis para la neumonía por *Pneumocystiscarinii* (NPC) en pacientes inmunocomprometidos sin infección por VIH (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley&Sons, Ltd.).

La eficacia de 5-ASA en la inducción de la remisión depende de la dosis utilizada, por lo que se recomienda la utilización de dosis no inferiores a 3 gramos/día cuando se administra por vía oral. Sin embargo, estos resultados no se han reproducido en estudios específicamente diseñados para comparar distintas dosificaciones de 5-ASA en la CU activa. La administración de dosis más elevadas podría conseguir un efecto más rápido sin aumentar la incidencia de efectos adversos<sup>32</sup>. En el caso de la administración tópica, la dosificación utilizada en los distintos estudios ha sido muy variable, oscilando entre 1-4 gramos/día, sin haberse asociado la eficacia a la dosis utilizada. Diversos estudios coinciden en señalar que, si bien la eficacia en inducir la remisión no aumenta, el tiempo para obtener la respuesta (en especial para obtener el cese de la

rectorragia) es inferior cuando se utiliza una terapia combinada (oral y tópica) que cuando se prescribe monoterapia. Los aminosalicilatos son más eficaces que los esteroides rectales, por lo que éstos deben constituir el tratamiento tópico de elección como monoterapia o como adyuvante a 5-ASA oral o esteroides sistémicos.

Se considera que el efecto terapéutico de los 5-ASA debe verificarse tras 1-2 semanas de tratamiento y, aunque no se ha establecido una duración mínima, se aconseja mantener la misma dosis durante unas seis semanas si se evidencia respuesta clínica. En este punto es importante informar al paciente de que la mejoría o desaparición de los síntomas suele preceder en el tiempo a la desaparición de las lesiones y que un abandono precoz del tratamiento puede favorecer la aparición de una recidiva precoz.

## Sección 4. Intestino delgado y colon

El perfil de seguridad de mesalazina es muy bueno, siendo infrecuentes los efectos adversos a corto plazo. Entre éstos, la cefalea (especialmente cuando se utilizan dosis elevadas), la diarrea, el dolor abdominal o la dispepsia son los más frecuentes. Se ha descrito la nefritis intersticial por mesalazina, aunque es altamente infrecuente.

### CORTICOIDES

Los corticoides son el tratamiento de elección de los brotes de actividad moderada a grave<sup>5</sup>. La principal ventaja de los corticoides reside en su rapidez de acción. Los estudios epidemiológicos más recientes coinciden en señalar que aquellos pacientes con un brote moderado-grave de CU que no mejoran tras tres días de tratamiento con corticoides endovenosos presentan un elevado riesgo de colectomía, por lo que es posible decidir qué pacientes son candidatos a iniciar tratamientos de rescate de una forma precoz, evitando de este modo su deterioro nutricional y reduciendo los efectos adversos secundarios al uso prolongado de corticoides<sup>13</sup>. La eficacia de los corticoides sistémicos para inducir la remisión se sitúa alrededor del 50-80% según distintas series. Tras un primer curso de corticoides por un brote de actividad de CU, un 28% de los pacientes presentan corticorretractariedad y un 22%, corticodependencia. Por tanto, los corticoides son realmente útiles sólo en el 50% de los pacientes tratados. La eficacia no parece depender del tipo de corticoide utilizado (ACTH, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisona) o de la forma de administración. Aunque el manejo de los corticoides varía de forma significativa de un país a otro, en general se considera que una vez se decide iniciar corticoterapia ésta debe pautarse a dosis plenas (1 mg/kg/día, o en su defecto un mínimo de 40-60 mg/día de prednisona o equivalente). En los brotes moderados pueden administrarse por vía oral, siendo aconsejable la administración endovenosa en los brotes graves. Una vez se obtiene respuesta clínica, se inicia una pauta de retirada progresiva que suele durar de seis a diez semanas (dependiendo de la dosis inicial y del ritmo de retirada).

La aparición de efectos adversos a las dosis y pautas utilizadas habitualmente en la CU es prácticamente constante. Acné, obesidad troncular, hirsutismo, estrías cutáneas o miopatía esteroidea son efectos secundarios muy frecuentes y especialmente mal tolerados por estos pacientes, en general jóvenes y activos tanto social como laboralmente. Otros efectos adversos menos frecuentes pero más alar-

mantes desde el punto de vista médico son: la osteonecrosis aséptica, osteoporosis, hiperglucemia, dislipemia, cataratas, psicopatía (manía corticoidea), trastornos del sueño, concentración o conducta o el retraso del crecimiento en niños.

Dado el efecto prácticamente constante (especialmente en los primeros días de tratamiento) de los esteroides sobre la pérdida de masa ósea, es aconsejable la administración de calcio (1-1,5 g/día) y vitamina D (800 ui/día) de forma concomitante.

### CICLOSPORINA

La ciclosporina A (CyA) es un inhibidor de la calcineurina que actúa bloqueando de forma directa la proliferación de linfocitos T. La CyA ha representado, durante los años previos a la introducción de infliximab, la única alternativa a la proctocolectomía en los pacientes con CU grave refractaria a corticoides. Desde la publicación del único estudio controlado con placebo de Lichtiger *et al*<sup>8</sup>, que demostró la eficacia de CyA administrada por vía endovenosa en dosis de 4 mg/kg/día en pacientes con CU refractaria al tratamiento con corticoides endovenosos, numerosos estudios retrospectivos y series de pacientes han corroborado que la CyA es eficaz para el tratamiento del brote grave de CU y evita la colectomía urgente en un 60-70% de los casos<sup>14</sup>.

La limitación más importante del uso de ciclosporina es su toxicidad. En este sentido, un estudio controlado demostró que CyA administrada a dosis inferiores (2 mg/kg/día) es igual de eficaz que la considerada como estándar de 4 mg/kg/día, con menor frecuencia de efectos adversos, aunque la dosis final debe ajustarse siempre a los niveles plasmáticos del fármaco (150-250 ng/ml) y a la aparición de efectos adversos. Los efectos adversos más frecuentes incluyen: neurotoxicidad (especialmente en pacientes con niveles de colesterol inferiores a 120 mg/dl), hiperplasia gingival, hirsutismo, nefrotoxicidad y riesgo de infecciones oportunistas. En este punto es importante la toma de biopsias del colon para la exclusión de una sobreinfección por citomegalovirus (CMV) antes de comenzar el tratamiento. Su presencia no contraindica el empleo de CyA iv pero obliga a incorporar el ganciclovir de forma concomitante. Otra precaución a tomar en aquellos pacientes tratados con CyA en el contexto de un brote grave, aunque sin un nivel de evidencia importante que permita sustentar la recomendación, es la prevención de la neumonía por *Neumocystis jirovecii* (trimetropin-sulfametoxazol). La tabla 5 incluye algunos aspectos complementarios que deben ser firmemente consi-



derados en el manejo de un brote grave (figura 2). Finalmente, en pacientes con buena respuesta a CyA endovenosa no parece necesario el cambio a CyA en microemulsión oral durante 3-6 meses como puente a las tiopurinas (como se había aconsejado clásicamente), de forma que al acortar del tiempo de tratamiento puede mejorar de forma significativa el perfil de seguridad<sup>15</sup>.

En un estudio controlado, CyA se mostró tan eficaz como los esteroides convencionales en la inducción de la remisión en CU activa grave. Por tanto, en pacientes con intolerancia, antecedentes de efectos adversos graves o situaciones en las que sea desaconsejable el uso de esteroides (p.e. osteoporosis), debe tenerse en cuenta la posibilidad

de administrar CyA en monoterapia para el control de brotes moderados o graves.

Por último, la experiencia con el uso de CyA en microemulsión oral es todavía escasa, aunque los datos publicados la convierten en una opción atractiva en pacientes con respuesta parcial a esteroides o sin respuesta a éstos pero con actividad moderada. Una dosis oral de 4-6 mg/kg/día equivale a una dosis de 2 mg/kg/día administrada por vía endovenosa. Existen datos similares con el uso de otro calcineurínico, el tacrolimus o FK 506, procedentes de series retrospectivas o de estudios abiertos, más utilizado que CyA en algunos países del centro de Europa por su manejo más fácil a medio y largo plazo.

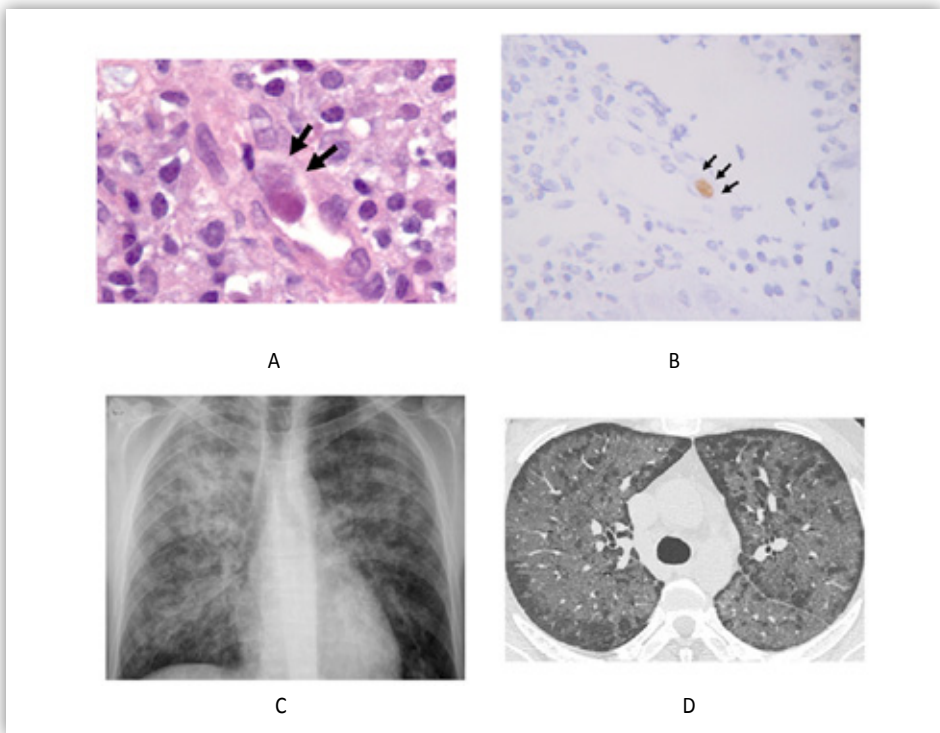


Figura 2. Un paciente de 62 años con un brote grave de colitis ulcerosa con criterios de corticorrefractoriedad fue tratado con CyA endovenosa. El enfermo presentó una hemorragia grave que obligó a realizar una colectomía total. El análisis de la pieza operatoria mostró la presencia de citomegalovirus y el enfermo falleció finalmente por una neumonía postoperatoria que fue la causa de un distrés respiratorio. El lavado broncoalveolar demostró la presencia de *Pneumocystis jirovecii*. (a) Gran inclusión intranuclear en una célula del revestimiento vascular (H-E, 100x); (b) La tinción inmunohistoquímica para citomegalovirus muestra tinción nuclear y también citoplasmática (CMV, 100x). (c). Rx Tórax PA-L que muestra infiltrados retículo-nodulares y acinosos de distribución preferentemente central y media en ambos pulmones. (d) Los cortes de TAC de alta resolución confirman la afectación parenquimatosa e intersticial y la ausencia de compromiso mediastínico o pleural. La presentación radiológica es característica de infección por *Pneumocystis speciaes*. El lavado broncoalveolar confirmó la presencia de *Pneumocystis jirovecii*. Imágenes cedidas con permiso por los Drs. Jesús Vera (patólogo) y Jose María Marín (neumólogo).

### INFLIXIMAB

Infliximab (IFX) es un anticuerpo quimérico monoclonal anti-TNF  $\alpha$  aprobado para el tratamiento de la CU. La eficacia de infliximab en CU fue evaluada por Järnerot *et al*<sup>16</sup> en 45 pacientes hospitalizados por un brote moderado-grave de CU sin respuesta clínica tras cuatro días de tratamiento con corticoides endovenosos. Los pacientes recibieron una dosis única de infliximab 5 mg/kg o placebo observándose una mayor tasa de colectomías a los noventa días en los pacientes tratados con placebo (67%) que en aquellos que recibieron infliximab (29%). Los pacientes con criterios de CU fulminante presentaron peor respuesta que los pacientes con CU moderada-grave. Los estudios ACT-I y ACT-II, han demostrado que IFX es superior a placebo para inducir la remisión –incluso en pacientes con fracaso a otros fármacos como 5-ASA, corticoides o tiopurinas– con una eficacia a corto plazo que oscila entre el 66 y el 85% de los pacientes con CU grave<sup>6</sup>. Una revisión sistemática reciente que incluyó 34 estudios con 896 pacientes con CU demostró que infliximab es superior a placebo para el tratamiento de la CU grave, no solo a corto plazo, sino también para evitar la colectomía a largo plazo (a los nueve meses de haber iniciado el tratamiento un 40% de pacientes mantenían la remisión sin colectomía).

Recientemente, se han presentado los resultados de un estudio aleatorizado en el que se comparaban ciclosporina e infliximab para inducir la remisión en brotes moderados-graves de CU refractaria a corticoides endovenosos sin hallar diferencias entre ambos fármacos<sup>17</sup>. Tanto ciclosporina como infliximab son fármacos eficaces en el tratamiento del brote grave de CU refractario a corticoides y la decisión de usar uno u otro debe individualizarse. En términos generales, en aquellos pacientes que no han recibido nunca azatioprina y presentan un brote grave de CU el uso de ciclosporina y mantenimiento posterior de la remisión con azatioprina puede ser una buena alternativa terapéutica. En cambio, aquellos pacientes con fracaso previo a azatioprina se benefician más del tratamiento con infliximab, especialmente por la posibilidad de mantener la remisión. La presencia de hipocolesterolemia, hipomagnesemia, insuficiencia renal o HTA de difícil control también favorece el empleo de infliximab como la decisión más prudente.

### Mantenimiento de la remisión

#### AMINOSALICILATOS

Tres cuartas partes de los pacientes que entran en remisión presentan recidiva en el transcurso de los siguientes doce meses si no siguen ningún tratamiento. Además, diversos estudios retrospectivos coinciden en señalar que el tratamiento a largo plazo con 5-ASA se asocia a una reducción en el riesgo de desarrollar cáncer colorrectal y/o displasia en pacientes con CU de larga evolución.

Tanto los nuevos derivados de 5-ASA como la salazopirina son superiores a placebo en el mantenimiento de la remisión de la CU<sup>18</sup>. No existen evidencias sobre cuál es la dosis óptima para obtener una mejor prevención de la recidiva, si bien se recomiendan dosis iguales o superiores a 1 g/día. La administración tópica de 5-ASA es otra alternativa eficaz para el mantenimiento de la remisión en pacientes con CU distal. Al igual que ocurre con la inducción de la remisión, no existe una clara asociación entre eficacia y dosis utilizada y algunos estudios han demostrado que 5-ASA administrado dos o tres veces por semana en forma de enema o supositorio, es superior a placebo en pacientes con proctosigmoiditis o proctitis. Es muy importante concienciar al paciente sobre la necesidad de realizar un tratamiento de mantenimiento, bien oral o tópico, ya que la falta de adherencia está directamente relacionada con la aparición de nuevos brotes. En la actualidad se dispone de nuevas formas de liberación de los 5-ASA que permiten la administración del tratamiento por vía oral en tomas únicas diarias, facilitando un mayor cumplimiento terapéutico a largo plazo.

#### TIOPURINAS (AZATIOPRINA/MERCAPTOPURINA)

Las principales indicaciones de las tiopurinas en la CU incluyen la corticodependencia (indicación en la que constituyen el fármaco de elección, con una eficacia del 65%) y como tratamiento de mantenimiento tras alcanzar la remisión con CyA endovenosa. La dosis recomendada es 2,5-3 mg/kg/d para azatioprina y 1-1,5 mg/kg/d para mercaptopurina.

Las tiopurinas presentan una incidencia de efectos adversos/intolerancia considerable, que obliga a la retirada del tratamiento en el 20% de los pacientes tratados. Ciertos efectos adversos, como la mielotoxicidad, pueden aparecer en cualquier momento del tratamiento, lo que obliga a la realización de

controles hematológicos y de la función hepática de forma trimestral mientras se mantiene el tratamiento. Otro factor limitante de estos fármacos es su inicio de acción lento, considerándose que su efecto terapéutico se hace patente entre los dos y seis meses.

### INFLIXIMAB

Infliximab es un fármaco eficaz para mantener la remisión en la colitis ulcerosa. Los estudios ACT-I y ACT-II mostraron que un 35-40% de los pacientes se mantenía en remisión a los seis meses del inicio del tratamiento y que un 20-25% de los pacientes que recibían tratamiento con corticoides en el momento de la inclusión en el estudio se mantenían en remisión y sin esteroides<sup>6</sup>. Series posteriores de pacientes que reflejan la realidad de la práctica clínica diaria han corroborado esta eficacia con tasas de remisión más elevadas.

### OTRAS ALTERNATIVAS

Al igual que ocurría con el tratamiento para inducir la remisión, existen pocas alternativas a aminosalicilatos y tiopurinas para mantener la remisión en la CU. Se dispone de datos prometedores con el uso de *probióticos como E. coli Nissle 1917* o de algunos *prebióticos como Plantago ovata*, que se han mostrado tan eficaces como la mesalazina en estudios controlados.

Existe mucha controversia sobre el uso de metotrexato en la CU corticodependiente con fracaso previo o intolerancia a tiopurinas, los datos al respecto son todavía escasos y discordantes, por lo que son necesarios estudios controlados correctamente diseñados<sup>19,20</sup>.

Igualmente, los datos acerca de la eficacia de la leucocitoaféresis en el tratamiento de la CU son controvertidos. Tras múltiples estudios no controlados que demostraban su eficacia en series abiertas de pacientes, el estudio randomizado procedente de los Estados Unidos no mostró diferencias significativas entre la leucocitoaféresis con Adacolumn® y las columnas simuladas (placebo)<sup>21</sup>. No obstante, se están llevando a cabo nuevos estudios controlados para establecer el papel que puede desempeñar este tipo de terapia, especialmente en la CU corticodependiente. La principal ventaja de este tratamiento es su perfil de seguridad difícilmente mejorable, con una incidencia de efectos adversos atribuibles a la técnica casi inexistente, lo que la convierte en una alternativa terapéutica muy atrac-

tiva para pacientes pediátricos o pacientes con intolerancia a múltiples fármacos.

## Tratamiento quirúrgico de la colitis ulcerosa

A pesar de los avances en el tratamiento médico, aproximadamente un 30-40% de pacientes con CU requieren tratamiento quirúrgico para el control de su enfermedad.

Las indicaciones quirúrgicas en el tratamiento de la CU incluyen: megacolon tóxico, perforación, hemorragia grave, refractariedad al tratamiento médico y displasia/cáncer. Retrasar la cirugía en pacientes refractarios al tratamiento médico aumenta el riesgo de complicaciones postoperatorias. Esto pone de manifiesto la importancia de valorar al paciente conjuntamente con el equipo quirúrgico y no retrasar la colectomía más de lo necesario, especialmente en los brotes graves. La intervención quirúrgica recomendada en un brote grave de CU es la colectomía con ileostomía manteniendo el recto *in situ*. La cirugía reconstructiva del tránsito intestinal mediante proctectomía y reservorio ileoanal se realiza habitualmente tras unos meses de la cirugía inicial, siendo el reservorio ileoanal en J el más utilizado (figura 3).

En los casos electivos, en los que el paciente presenta un buen estado general, nutricional y con bajos requerimientos de medicación, la intervención puede realizarse en un solo tiempo quirúrgico.

La realización de una proctocolectomía total con reservorio ileoanal está contraindicada en pacientes con disfunción esfinteriana grave, en pacientes con irradiación pélvica previa y en pacientes con discapacidad psíquica importante, por los malos resultados en cuanto a calidad de vida. También deben considerarse contraindicaciones relativas la edad superior a sesenta-setenta años y la obesidad importante.

La cirugía laparoscópica presenta una serie de ventajas respecto a la cirugía convencional, ventajas que aparecen principalmente en el periodo postoperatorio y que están relacionadas con la menor agresión quirúrgica que supone este tipo de cirugía. Estas ventajas incluyen: menor dolor postoperatorio, menor incidencia de íleo paralítico, menor incidencia de complicaciones y una movilización más rápida del paciente, todo lo cual deriva en una recuperación más rápida del paciente y una incorporación más precoz a sus actividades habituales.

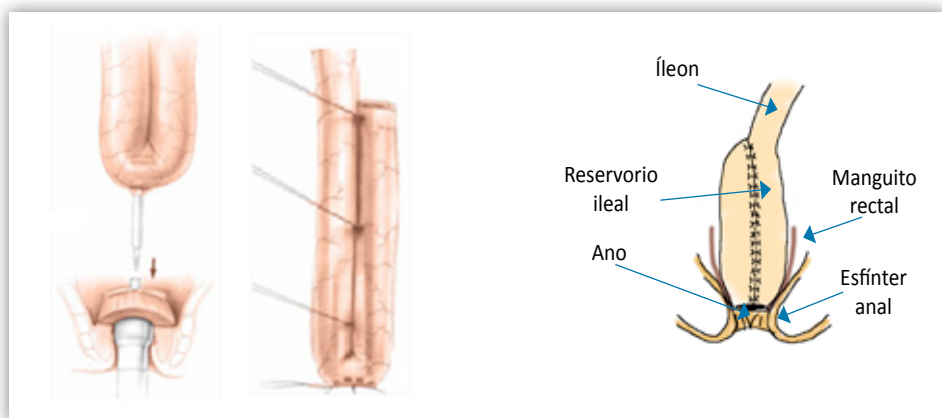


Figura 3. Reservorio ileoanal en J.

Otra de las ventajas de la cirugía laparoscópica, que tiene gran relevancia en el tratamiento de enfermedades benignas (como la CU que afecta a población joven), es el mejor resultado estético. A largo plazo, la cirugía laparoscópica se asocia también a una menor formación de adherencias postoperatorias.

### Displasia y cáncer colorrectal: prevención y diagnóstico

La relación entre CU y cáncer colorrectal está bien establecida. Aunque los estudios iniciales, basados en series hospitalarias y de grandes centros de referencia, tenían sesgos de selección que proporcionaron estimaciones del riesgo de cáncer colorrectal inicialmente más elevadas, estudios más recientes sugieren una menor incidencia tanto en EE.UU como en Europa. Las razones para esta observación pueden ser: el uso más generalizado de programas de vigilancia endoscópica, quimioprotección atribuible a aminosalicilatos y mejor control de la inflamación. A pesar de ello, existe consenso acerca de la conveniencia de realizar programas de vigilancia para realizar el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal o de la lesión histológica preneoplásica conocida como displasia. El tiempo de evolución, la extensión de la enfermedad, la coexistencia de colangitis esclerosante primaria, la historia familiar de cáncer colorrectal, el diagnóstico a edades tempranas y la gravedad de la inflamación son factores predisponentes de displasia y cáncer en la CU<sup>22</sup>.

La administración de 5-ASA de forma regular y a una dosis mínima de 1,2 g/d se asocia a una disminución del riesgo de cáncer colorrectal y del riesgo de displasia y cáncer si se consideran como una variable conjunta. En pacientes con CU y colangitis esclerosante primaria debe considerarse la prevención de cáncer colorrectal mediante la administración de ácido ursodesoxicólico a una dosis mínima de 13-15 mg/kg/día.

Algunos datos recientes sugieren que los inmunomoduladores también se asocian a una disminución del riesgo de CCR. Ello constituye un argumento más para incentivar el cumplimiento terapéutico en estos pacientes. Respecto a los agentes biológicos anti-TNF $\alpha$ , no se dispone todavía de información relevante, la evidencia es escasa y son necesarios más estudios que evalúen este aspecto de forma directa.

El programa de despistaje debe iniciarse a los ocho o diez años del diagnóstico y repetirse periódicamente (cada uno o dos años). Si existe una colangitis esclerosante primaria asociada, el programa debe iniciarse desde el diagnóstico de la CU.

Clásicamente, el despistaje de displasia en la CU se realizaba mediante la toma de biopsias tomadas al azar (cuatro biopsias cada 10 cm) y biopsias dirigidas de las lesiones visibles. Sin embargo, múltiples estudios han demostrado que la cromoendoscopia con índigo carmín o azul de metileno permite un mayor grado de detección de displasia. Aunque no se conoce el impacto real que ello puede suponer sobre la práctica clínica, es la técnica de elección

para la detección de displasia en pacientes con CU de larga evolución<sup>23</sup>.

## Bibliografía

- Lennard-Jones JE. Classification of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1989; 170: 2-6.
- Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Laboratory markers in IBD: Useful, magic or unnecessary toys? *Gut* 2006; 55: 426-31.
- Lee SD, Cohen RD. Endoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 119-32.
- Satsangi J, Siverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006; 55: 1-15.
- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis; final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2: 1041-8.
- Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2462-76.
- Seo M, Okada M, Yao T, Ueki M, Arima S, Okumura M. An index of disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1992; 87: 971-6.
- Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-5.
- Turner D, Olley AR, Mack D, Hyams J, Bruljine J, Uusoue K et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007; 133: 423-432
- Kornbluth AA, Salomon P, Sacks HS, Mitty R, Janowitz HD. Meta-analysis of the effectiveness of current drug therapy of ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1993; 16: 215-8.
- Sutherland LR, May GR, Shaffer EA. Sulphasalazine revisited: A meta-analysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Int Med* 1993; 118: 540-9.
- Bergman R, Parkes M. Systematic review: the use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 841-55.
- Ho GT, Mowat C, Goddard JR, Fennell JM, Shah NB, Prescotts RJ. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1079-87.
- García-López S, Gomollón-García F, Pérez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. *Gastroenterol Hepatol* 2005; 28: 607-614.
- Domènech E, García-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Cabré E, Fluvià L, et al. Azathioprine without oral cyclosporine in the long-term maintenance of remission induced by intravenous cyclosporine in steroid-refractory severe ulcerative colitis. *Aliment Ther Pharmacol* 2002; 16: 2061-5.
- Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomised, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005; 128: 1805-11.
- Laharie D, Bourielle A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Cyclosporine versus infliximab in severe acute ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a randomized study. *JCC* 2011.
- Sutherland L, Roth B, Beck P, May G, Makiyama K. Oral 5-aminosalicylic acid for maintenance of remission in ulcerative colitis. The Cochrane Database for Systematic Reviews 2002, Issue 4. Art. Nº: CD 000544. DOI: 10.1002/14651858.CD000544.
- Oren R, Arber N, Odes S, Moshkowitz M, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic active ulcerative colitis: a double-blind, randomized, multicenter Israeli trial. *Gastroenterology* 1996; 110: 1416-1421.
- Paoluzzi OA, Pica R, Marcheggiano A, Crispino P, Iacopini F, Iannoni C, et al. Azathioprine or methotrexate in patients with steroid-dependent or steroid-resistant ulcerative colitis: results of an open-label on efficacy and tolerability in inducing and maintaining remission. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1751-9.
- Sands BE, Sandborn WJ, Feagan B, Löfberg R, Hibi T, Wang T, et al. A randomized, double-blind, sham-controlled study of granulocyte/monocyte apheresis for active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2008; 135: 400-9.
- AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 746-74.
- Marion JF, Wayne JD, Present DH, Israel Y, Bodian C, Harpaz N, et al. Chromoendoscopy-targeted biopsies are superior to standard colonoscopic surveillance for detecting dysplasia in inflammatory bowel disease patients: a prospective endoscopic trial. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2342-9.

