

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL:

- INTRODUCCIÓN
- EPIDEMIOLOGIA
- TRATAMIENTO
 - Farmacológico
 - Quirúrgico
 - Endoscópico
- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

INTRODUCCIÓN:

La Enfermedad inflamatoria intestinal (EII) agrupa una serie de entidades de etiología no claramente conocidas asociadas a una respuesta muy inadecuada en pacientes genéticamente predispuestos. Se caracteriza por su enfermedad de curso crónico, sin tendencia a la curación y con un curso alternante (periodos de remisión con periodos de actividad/brote). Se diferencian tres entidades: Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y colitis inclasificable. Si bien estas enfermedades afectan principalmente al tubo digestivo también pueden conllevar complicaciones extradigestivas: articulares, dermatológicas, oculares...

EPIDEMIOLOGIA:

En las últimas décadas se está observando un aumento de las tasas de incidencia y prevalencia de la enfermedad del intestinal. En España se observa incidencia de 5-12 casos de CU/100000 habitantes y de EC 3,5-9-5 casos/100000 habitantes.

TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal ha de ser individualizado y multidisciplinar, con el objetivo de evitar brotes de actividad y conseguir mantener la enfermedad inactiva. En la actualidad no se dispone de un tratamiento curativo, pero si disponemos de varias alternativas terapéuticas que consiguen frenar la actividad de la EII, evitar sus complicaciones y mejorar la calidad de vida que generalmente se encuentra deteriorada en estos pacientes.

Los objetivos principales del tratamiento farmacológicos son:

1. Conseguir la remisión clínica. Evitando secundariamente nuevos brotes de actividad y evitando la evolución a formas más evolucionadas de enfermedad (abscesos, estenosis, desarrollo de neoplasias).
2. Lograr un estado nutricional óptimo. En los casos pediátricos conseguir un adecuado crecimiento y desarrollo puberal.
3. Evitar la recurrencia postquirúrgica de la enfermedad.
4. Mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

FÁRMACOS UTILIZADOS EN LA EII

AMINOSALICILATOS (5-ASA)

Los fármacos integrantes de este grupo son la sulfasalacina y la mesalazina. Su acción consiste en disminuir la inflamación principalmente a nivel colónico y además tienen en efecto quimioprolifáctico sobre desarrollo del carcinoma colorrectal en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Se utilizan habitualmente como tratamiento de los brotes y, tratamiento de mantenimiento para prevención de las recaídas principalmente en los casos de colitis ulcerosa, teniendo un papel limitado en la enfermedad de Crohn.

En general son fármacos bien tolerados y según aunque ocasionalmente pueden producir efectos secundarios, generalmente leves como náuseas, vómitos y dolor abdominal así como efectos sobre la función renal por lo que se recomienda su monitorización. Raramente pueden producir cuadros de hipersensibilidad (neumonitis, miocarditis, nefritis intersticial).

Hoy en día la más utilizada es la mesalazina y la sulfasalacina queda en un segundo plano dado que presenta un peor perfil de seguridad.

Presentaciones de la mesalazina:

Vía oral: Sulfasalacina (comprimidos) y Mesalazina (comprimidos y granulado) (dosis mínima recomendada 3 g / día).

Vía rectal: Se han desarrollado distintas formulaciones en función de la localización de la afectación de la colitis ulcerosa;

- Supositorios: Permite la liberación del fármaco a nivel del recto.
- Espuma rectal: Liberación del fármaco a nivel de sigma y colon descendente
- Enema: Liberación del fármaco hasta ángulo esplénico.

En formas con afectación exclusiva rectal se ha demostrado eficaz el tratamiento en monoterapia con mesalazina tópica. En casos de afectación de colon izquierdo o formas extensas (pancolitis) (afectación más allá de ángulo hepático) se ha demostrado una mayor eficacia del tratamiento combinado (oral y rectal).

CORTICOIDES:

Los corticoides se consideran los fármacos de primera línea en el control de los brotes moderados - severos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal dado que actúan regulando la respuesta del sistema inmune y disminuyendo la producción de sustancias que provocan inflamación intestinal. Debe utilizarse únicamente en el tratamiento de inducción de los brotes y no como tratamiento de mantenimiento dados los numerosos efectos secundarios sistémicos que producen sobre todo cuando son utilizados durante largos periodos de tiempo.

Aunque un porcentaje de pacientes presenta una respuesta adecuada a este tratamiento, existen otros que no responde a corticoides y se denominan córtico refractarios y aquéllos que precisan corticoides de forma continua para mantener la actividad controlada se conocen como corticodependientes, hecho que implica que la suspensión de este fármaco o su reducción de dosis conlleve un empeoramiento de la enfermedad.

Disponemos de dos tipos de corticoides:

Corticoides sistémicos (metilprednisolona y prednisona fundamentalmente): Son fármacos potentes a la hora de la inducción de la remisión de los brotes de enfermedad inflamatoria intestinal pero poseen múltiples efectos secundarios relacionados principalmente con la dosis y la duración del tratamiento. Estos efectos secundarios pueden ser reversibles como la retención de líquidos, las estrías, la aparición de vello principalmente facial, cara de luna llena, empeoramiento de una diabetes previa, HTA, así como alteraciones del comportamiento: euforia, aumento del apetito, insomnio, depresión. Los efectos secundarios irreversibles son: cataratas, osteoporosis, dolores articulares, insuficiencia suprarrenal, predisposición a desarrollar infecciones.

Corticoides de acción local: (budesonida oral, beclometasona): son fármacos de acción más local con un elevado efecto de primer paso hepático por lo que presentan de menos efectos secundarios, pero también su eficacia es menor que los corticoides sistémicos, por lo que se utilizan en brotes leves de enfermedad de Crohn ileal(budesonida) y colitis ulcerosa (beclometasona).

INMUNOMODULADORES:

Son fármacos que reducen la actividad del sistema inmune que se encuentra alterada en estos pacientes, disminuyendo secundariamente la inflamación. Se utilizan tanto en enfermedad de Crohn como en colitis ulcerosa y son eficaces para mantenimiento de la remisión (se puede lograr una remisión libre esteroides hasta un 30 - 50% de los pacientes que inician tratamiento inmunosupresor), prevención de la recurrencia postquirúrgica en enfermedad de Crohn y tratamiento de situaciones de corticodependencia.

De este grupo, los fármacos más utilizados son la azatioprina, mercaptopurina y metotrexato. Son medicamentos de inicio de acción lento precisando esperar entre 3-6 meses, para considerar si son o no eficaces.

En el caso de la azatioprina (dosis 2,5 mg/kg/día) y la mercaptopurina (dosis 1mg/kg/día) su administración es vía oral mientras que en el caso del metotrexato se utiliza la vía subcutánea.

Los efectos secundarios relacionados principalmente con azatioprina y mercaptopurina pueden presentarse de forma precoz o durante el tratamiento. hasta el 20 - 25% de los pacientes presentan efectos secundarios y de éstos entre un 10-15% precisan la suspensión del fármaco.

Efectos secundarios de azatioprina y mercaptopurina: Intolerancia digestiva, cuadro pseudogripal con fiebre, dolores articulares, reacciones cutáneas, pancreatitis aguda (4%), mielosupresión, alteración de la analítica hepática. También existe un aumento del riesgo de infecciones y tumores (cáncer de piel no melanoma, síndrome linfoproliferativo, tumor del tracto urinario y posiblemente neoplasia cervical intraepitelial).

Efectos secundarios del metotrexato: es teratogénico (puede causar malformaciones fetales, por lo que ha de suspenderse 6 meses antes del embarazo). Otros efectos secundarios son; náuseas, vómitos, diarrea, aftas orales que pueden evitarse con la administración de ácido fólico. Asimismo se puede observar toxicidad hepática y pulmonar.

BIOLÓGICOS:

Los medicamentos biológicos son fármacos complejos que se obtienen a partir de sistemas vivos y se encargan de bloquear factores de la inflamación. Los primeros fármacos biológicos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de la intestinal fueron los anticuerpos antiTNF alfa (Infliximab, adalimumab, golimumab). Actualmente están aprobados también los fármacos biosimilares de Infliximab y en breve saldrán al mercado los biosimilares del adalimumab.

Recientemente se han probado otros dos fármacos biológicos con diferentes dianas terapéuticas: Vedolizumab (fármacos antagonistas de receptores intestinales Alfa 4 Beta 7) y Ustekinumab (fármaco que bloquea las interleucinas 12 y 23).

Premisas: Previo al inicio del tratamiento biológico es imprescindible conocer el estado de inmunización del paciente (calendario vacunal), descartar infección latente por TBC (mediante la realización de radiografía de tórax, Mantoux y quantiferón), así como descartar infecciones activas.

Fármacos, formas de administración y efectos secundarios:

Infliximab y Vedolizumab se administran por vía intravenosa.

Adalimumab y Golimumab, se administran por vía subcutánea.

Ustekinumab: La primera dosis se administra en perfusión intravenosa y las siguientes dosis vía subcutánea.

Efectos secundarios:

- En el caso de los tratamientos por vía subcutánea pueden aparecer molestias en la zona de inyección.
- En el caso de los tratamientos endovenosos pueden presentar reacciones infusionales: Urticaria, enrojecimiento, hinchazón en los labios-garganta, dificultad para respirar.
- Se pueden llegar a producir anticuerpos contra los fármacos biológico (más frecuentemente en el caso de Infliximab y adalimumab) lo que conlleva una pérdida de eficacia del fármaco, con necesidad de intensificar o cambiar de tratamiento.
- Incremento del riesgo de infecciones o posibilidad de reactivación de infecciones latentes (ejm Tuberculosis).

TERAPIA CELULAR:

A las células madre se las define como células indiferenciadas que tienen la capacidad de autorrenovarse, de diferenciarse en tejidos o células específicas de un órgano determinada y además poseen efectos inmunomoduladores.

Se han desarrollado tres aproximaciones terapéuticas en este sentido:

1. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos
2. Células mesenquimales.
3. Terapias tolerogénicas con linfocitos T reguladores y células dendríticas tolerogénicas.

1. Trasplante autólogo de progenitores hematopoyéticos: el fundamento de este tratamiento radica en el restablecimiento del sistema inmune del paciente tras la administración de agentes quimioterápicos. Se establece su uso en pacientes con diagnóstico de enfermedad de Crohn con curso evolutivo grave y respuesta inadecuada a los tratamientos médicos disponibles y no candidatos a cirugía. La mortalidad en estos casos es del 2-3%. No se trata de un tratamiento curativo, pero más de 80% de los pacientes que recidivan responden a fármacos a los que previamente eran refractarios.

2. Células mesenquimales: Las células mesenquimales son células precursoras pluripotenciales con capacidad para diferenciar en diferentes tejidos como fibroblastos, osteoblastos, condrocitos o adipocitos. No generan e inmunogenicidad i Se obtienen generalmente del tejido adiposo. Estas células expresan moléculas inmunosupresoras y factores de crecimiento que facilitan la reparación tisular. En la enfermedad de Crohn se ha investigado para dos situaciones clínicas:

- Tratamiento de enfermedad de Crohn luminal moderada - grave, refractaria a tratamiento convencional. En este sentido quedan muchas incógnitas que resolver antes de iniciar su uso en práctica clínica.

- Tratamiento de enfermedad de Crohn perianal fistulizante: Consiste en la administración intrafístula de células mesenquimales. Está teniendo buenos resultados y parece una terapia segura. Está pendiente de comercialización.

3. Terapias tolerogénicas con linfocitos T reguladores y células dendríticas tolerogénicas: Tienen como objetivo promover la recuperación de la pérdida de tolerancia a la flora intestinal, que parece tener un papel en la enfermedad de Crohn. Hasta la fecha hay pocos datos.

NUTRICIÓN:

En la enfermedad inflamatoria intestinal son frecuentes tanto la malnutrición, como los déficits de micronutrientes, generalmente como consecuencia de la inflamación intestinal crónica.

La nutrición enteral en la enfermedad de Crohn puede ejercer un doble efecto terapéutico, no sólo a nivel nutricional, sino como papel terapéutico primario al contener nutrientes biológicamente activos e involucrados en el proceso inmunológico y los procesos de reparación intestinal.

En cuanto a la dieta en la enfermedad inflamatoria intestinal, deben evitarse las dietas restrictivas y debe aconsejarse una dieta variada.

En pacientes con enfermedad de Crohn y afectación o resección intestinal extensa (sobre todo ileon) si conviene realizar una dieta baja en grasas y en aquellos pacientes con estenosis intestinales restringir la ingesta de fibra.

PROBIÓTICOS:

El único probiótico con amplia evidencia en la enfermedad inflamatoria intestinal es el VSL#3, que contiene 8 cepas bacterianas diferentes de Lactobacillus, Bifidobacterium y Streptococcus. Está indicado en el tratamiento de las reservoritis.

OTROS TRATAMIENTOS COMPLEMENTARIOS: hierro, B12, ácido fólico, calcio/vitamina D.

La **anemia ferropénica** es una de las complicaciones más frecuentes en la enfermedad inflamatoria intestinal, bien por déficit real de hierro (anemia ferropénica), bien por deficiencia funcional de hierro (anemia por trastornos crónicos).

Existen dos formas de administración del hierro:

- *Vía oral*: Indicado en pacientes con anemia ferropénica leve (hombres 11 - 12,9 g/dl, mujeres 11-11-9 g/dl) sin intolerancia oral al mismo. Son generalmente pacientes con enfermedad intestinal quiescente o con mínima actividad inflamatoria (que no comprometa su absorción intestinal)

- *Vía e.v.*: Es un fármaco seguridad eficaz y en general, bien tolerado y ha de considerarse como primera opción en la EII clínicamente activa, pacientes con intolerancia previa a hierro oral, en presencia de hemoglobina <10g/dl y en pacientes que precisen agentes estimulantes de eritropoyesis.

Déficit de B12 y ácido fólico: los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, principalmente aquellos con enfermedad de Crohn con afectación ileal pueden presentar déficit de B12 y ácido fólico.

Vitamina B12; puede administrarse vía oral dado que la vitamina B12 puede absorberse por difusión pasiva (esta vía no está completamente estudiada en enfermedad inflamatoria intestinal). La vía parenteral (intramuscular), sobre todo indicada si hay presencia de anemia, presencia de clínica neurológica en el contexto del déficit de B12 con importante afectación intestinal que condicione su malabsorción vía oral.

Ácido fólico: Se administra a dosis de 5 mg/ día y generalmente es suficiente su administración durante cuatro meses.

Vitamina D y calcio: dado que la EII, puede conllevar el desarrollo de osteopenia y osteoporosis, debidos a malnutrición, reducción de absorción del calcio debido a la deficiencia de vitamina D en los paciente con EII, uso de esteroides, reducción en la ingesta, malabsorción por resección intestinal, deficiente exposición a la luz solar...se recomienda la determinación de sus niveles de forma periódica.

Se recomienda la ingesta dietética de 1g/día de calcio en personas con EII. Aquellos bajo tratamiento corticoideo deben recibir tratamiento sustitutivo de 500-1000mg mg de calcio y 800-1000IU de vitamina D diarios. En aquellos pacientes en los que se objetive una deficiencia de vitamina D también precisarán su suplementación,

TRAMIENTO QUIRÚRGICO:

Dado que la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa son enfermedades con comportamiento y manejo distintos, el tipo de cirugía y su indicación también serán diferentes.

En la colitis ulcerosa las indicaciones habituales de cirugía son:

1. Brote grave sin respuesta a tratamiento médico
2. alguna de las siguientes complicaciones: Megacolon tóxico, perforación, hemorragia severa, displasia o cáncer, obstrucción.

La cirugía se puede dividir según el momento de su realización:

- *Cirugía urgente*: <10% de los pacientes con colitis ulcerosa precisan este tipo de cirugía.
- *Cirugía electiva o programada*: constituye la opción más frecuente en estos pacientes, siendo el fracaso del tratamiento médico la indicación más habitual.

Técnicas quirúrgicas:

- *Proctocolectomía total con ileostomía*: consiste en la resección de todo el colon y recto, abocando el ileon a la pared abdominal. Presenta baja morbilidad y no condiciona problemas urinarios ni sexuales. Se consigue la eliminación de la enfermedad.

- *Colectomía con anastomosis ileorectal*: consiste en la resección del colon, preservando el recto, por eso se reserva a pacientes en los el recto se encuentra relativamente sano. No genera alteraciones sobre la funcional reproductora pero puede conllevar urgencia e incontinencia defecatoria, así como presencia de un aumento del número deposiciones diarias. Además es preciso controlar la actividad del recto, realizando rectoscopias cada 6 - 12 meses por el riesgo de desarrollo de cáncer a este nivel.

- *Proctocolectomía con reservorio ileoanal*: Es una intervención compleja y consiste en la resección de colon y recto, dejando un pequeño cuff (manguito) rectal sobre el que se realiza la anastomosis, generando un reservorio generalmente en J. Conlleva un aumento del número deposicional y riesgo de desarrollar cuffitis y reservoritis.

Dado que en la enfermedad de Crohn la cirugía no es curativa, ésta debe de ser lo más conservadora posible.

Las indicaciones en EC son:

1. Enfermedad de Crohn refractaria a tratamiento médico
2. Complicaciones inaceptables debidas al tratamiento farmacológico, cuando no existen otras alternativas médicas
3. Complicaciones debidas a la propia enfermedad de Crohn: Perforación libre, hemorragia masiva, megacolon tóxico, displasia, cáncer, estenosis, fistulas (dependerá del tipo de fístula), abscesos, obstrucción intestinal y retraso de crecimiento en niños.

Tipos de cirugía:

- Resección ileal, ileocecal, yeyunal, colónica, amputación anal dependiendo de la localización de la enfermedad/complicación.

- Estricturoplastia: utilización en estenosis intestinales cortas. Se consigue aumentar el calibre de la luz intestinal sin necesidad de resecciones quirúrgicas.

- Bypass-intestinal

TRATAMIENTO ENDOSCÓPICO:

La endoscopia tiene un papel en la dilatación de las estenosis cortas de las anastomosis ileales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Enfermedad Inflamatoria Intestinal. IV Edición. GETECCU.
Guías ECCO.