

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
LICENCIATURA DE MEDICO CIRUJANO  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“ESTADO ACTUAL DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO  
DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: (REVISIÓN DE LA  
LITERATURA)”**

**TESINA  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICA CIRUJANA**

**PRESENTA  
M.P.S.S. MARIEL GARRIDO VÁZQUEZ**

**DIRECTORES DE TESINA  
DR. EN FIL. JAVIER JAIMES GARCÍA  
ESP. EN C. G. MARCO ANTONIO MONDRAGÓN CHIMAL**

**REVISORES DE TESINA  
E. EN ANEST J. MARIOL PALACIOS LARA  
M.A.M RICARDO PAULINO GALLARDO DÍAZ**

**TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO, 2014**

**“ESTADO ACTUAL DEL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO  
DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: (REVISIÓN DE LA  
LITERATURA)”**

## ÍNDICE

1. Introducción.....	1
1.1. Epidemiología y factores de riesgo.....	1
1.2. Etiología.....	3
1.2.1. Flora bacteriana intestinal.....	4
1.2.1.1. Composición y localización.....	5
1.2.1.2. Funciones de la flora bacteriana intestinal.....	6
1.2.2. Respuesta inmunitaria e inflamación.....	8
1.2.2.1. Respuesta inmunitaria normal.....	8
1.2.2.2. Respuesta inmunitaria en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....	9
1.2.3. Datos que apoyan el papel etiológico.....	13
1.2.4. Predisposición genética.....	15
1.2.4.1. Identificación de genes de susceptibilidad.....	16
1.2.5. Factores ambientales.....	19
1.3. Manifestaciones clínicas de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....	22
1.3.1. Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática.....	22
1.3.1.1. Pródromos y fases iniciales.....	23
1.3.1.2. Exploración física.....	23
1.3.1.3. Formas clínicas.....	24
1.3.1.4. Manifestaciones extraintestinales.....	25
1.3.2. Enfermedad de Crohn.....	26
1.3.2.1. Manifestaciones y patrones clínicos.....	29
1.3.2.2. Manifestaciones extraintestinales.....	31
2. Planteamiento del problema.....	34
3. Justificaciones.....	36
4. Hipótesis.....	38
5. Objetivos.....	39
6. Método.....	40

7. Implicaciones éticas.....	43
8. Organización.....	44
9. Resultados.....	46
9.1. Diagnóstico de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....	48
9.1.1. Enfermedad Inflamatoria Intestinal y Síndrome de Intestino Irritable	
¿Alguna conexión?.....	48
9.1.1.1. Hallazgos inflamatorios en el Síndrome de Intestino	
Irritable.....	49
9.1.1.2. Síndrome de Intestino Irritable, diagnóstico y	
exploraciones complementarias.....	50
9.1.2. Diagnóstico y escalas de actividad en la Enfermedad Inflamatoria	
Intestinal.....	53
9.1.3. Clasificaciones usadas en la Colitis Ulcerativa Crónica	
Idiopática.....	56
9.1.4. Clasificaciones usadas en la Enfermedad de Crohn.....	61
9.1.5. Características morfológicas de la Enfermedad Inflamatoria	
Intestinal.....	64
9.1.5.1. Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática.....	64
9.1.5.2. Enfermedad de Crohn.....	68
9.1.6. Imagenología en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....	71
9.1.6.1. Colon por enema de doble contraste.....	71
9.1.6.2. Tránsito intestinal.....	72
9.1.6.3. Enteroclisia.....	72
9.1.6.4. Ultrasonido.....	74
9.1.6.5. Enterografía por Tomografía Computarizada	
Multidetector.....	74
9.1.6.6. Resonancia Magnética.....	76
9.1.6.7. Gammagrafía.....	78
9.1.6.8. Cápsula endoscópica.....	79
9.1.6.9. Enteroscopia de doble balón.....	80

9.1.7. Marcadores serológicos en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....	81
9.1.8. Calprotectina fecal en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias.....	83
9.1.9. Diagnóstico diferencial en Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática.....	84
9.1.10 Diagnóstico diferencial en la Enfermedad de Crohn.....	88
9.2. Tratamiento convencional de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....	92
9.2.1. 5-Aminosalicilatos.....	93
9.2.2. Corticosteroides.....	94
9.2.3. Inmunomoduladores.....	96
9.2.3.1. Derivados de la Tiopurina.....	96
9.2.3.2. Ciclosporina A.....	98
9.2.3.3. Metotrexate.....	100
9.2.4. Antibióticos.....	102
9.2.4.1. Metronidazol.....	102
9.2.5. Terapia biológica en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....	103
9.2.5.1. Agentes Anti-TNF- $\alpha$ .....	103
9.2.5.2. Terapia dirigida contra moléculas de adhesión....	105
9.2.6. Misceláneos.....	105
9.2.6.1. Helmintoterapia.....	106
9.3. Tratamiento quirúrgico de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....	107
9.4. Carcinoma Colorrectal.....	109
9.4.1. Técnicas endoscópicas avanzadas.....	110
9.5. Aspectos nutricionales en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....	111
9.6. Psicología y Enfermedad Inflamatoria Intestinal.....	112
10. Conclusiones.....	116
11. Recomendaciones.....	121
12. Bibliografía.....	122

## **INTRODUCCIÓN**

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), es un conjunto de trastornos gastrointestinales idiopáticos con episodios de remisión y exacerbación de duración variable, los cuales incluyen una amplia variedad de presentaciones y manifestaciones clínicas, cuya característica principal es la inflamación crónica del tubo digestivo en diferentes localizaciones. <sup>1-3</sup>

Ésta entidad engloba principalmente dos formas clínicas, la enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática (CUCI), ambas comparten muchas características pero son diferentes desde los puntos de vista etiológico, genético, clínico, serológico, histológico, radiológico y endoscópico. <sup>3</sup>

La Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática es una patología que afecta principalmente al colon y recto, mientras que la Enfermedad de Crohn puede afectar cualquier parte del tubo gastrointestinal, desde la boca hasta el ano<sup>4</sup>; algunos autores consideran una tercera forma de enfermedad inflamatoria Intestinal, la Colitis Indeterminada (CI) la cual afecta exclusivamente el colon, típicamente las lesiones endoscópicas observadas no permiten decidir si se trata de CUCI o EC, en el estudio histológico existe una desestructuración de la arquitectura de las criptas e inflamación aguda y crónica, que no permite diferenciar entre EC y CUCI, esto le confiere identidad propia dentro de la EII y por tanto deja de ser un diagnóstico temporal como se pensaba anteriormente. <sup>5</sup>

## **EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO**

La incidencia y prevalencia de la EII varía ampliamente de acuerdo con el área geográfica y el sustrato étnico. Es más frecuente en países industrializados, norte de Europa y Norteamérica, mientras que en Asia, África y Sudamérica tienen prevalencias más bajas. <sup>6</sup> Existen pocos reportes de prevalencia en Latinoamérica, específicamente trabajos hechos en Brasil, Puerto Rico, Panamá y

Argentina que reportan incidencia entre 1,2 a 4 por 100.000 habitantes y prevalencias de 20 a 100 por 100.000 habitantes, pero mayor de la que se percibe y se cree en aumento. En México, la incidencia se ha estudiado sólo en poblaciones hospitalarias de centros especializados de tercer nivel. Setenta y cuatro de cada 1000 pacientes atendidos en el servicio de Gastroenterología del Centro Médico Nacional (Instituto Mexicano del Seguro Social) se presentan con EII. En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán ingresan 2.6 casos de CUCI por cada 1000 hospitalizaciones. Sin embargo al no poder expresar éstas cifras en términos de población general, resulta casi imposible compararlas con las calculadas en otros países. <sup>7,17</sup>

La incidencia de la colitis ulcerosa en América del Norte se estima en 8-15 por 100.000 personas, con una prevalencia de 170-230 por 100.000 habitantes. La Enfermedad de Crohn tiene una incidencia estimada de 5 a 15 por 100.000 habitantes y una prevalencia por 140-200 por 100.000 habitantes.

Los datos existentes sugieren que la tasa de incidencia mundial de la colitis ulcerosa varía mucho entre 0.5-24.5/100,000 personas, mientras que la de la enfermedad de Crohn varía entre 0.1-16/100,000 personas en todo el mundo, con la tasa de prevalencia de la EII que alcanza hasta 396/100,000 habitantes.

Se estima que alrededor de 1,4 millones de personas en Estados Unidos sufren de estas enfermedades. <sup>8</sup>

La enfermedad Inflamatoria Intestinal tiene una presentación bimodal, la edad pico de aparición de la EII es de los 15 a los 30 años, y el segundo pico se da entre los 60 y 80 años, aunque puede ocurrir a cualquier edad. Alrededor del 10% de los casos se presentan en personas menores de 18 años. Ocurre más en personas de raza caucásica y de origen judío ashkenazi que en otros subgrupos raciales y étnicos. La Colitis Ulcerosa es ligeramente más común en los hombres, mientras

que la enfermedad de Crohn es ligeramente más frecuente en mujeres, la relación masculino-femenino es de 1:1 para CUCI y de 1.1:1.8 para EC. <sup>4,7,8</sup>

Existen asociaciones epidemiológicas que comparten tanto la EC como la CU, se han observado tasas más altas de éstas enfermedades en los climas del norte y en zonas desarrolladas del mundo. El hábito de fumar por su parte aumenta el riesgo de desarrollo y recurrencia de EC, pero disminuye el riesgo de desarrollar CUCI. La lactancia materna puede ser un factor protector contra ambos tipos de EII e incluso parece ser que la apendicectomía realizada en la infancia, protege contra CUCI.

Algunos otros factores desencadenantes que se han asociado y pueden desempeñar un papel a través de la disfunción en la barrera a nivel de mucosa intestinal, incluyen la dieta, antecedentes de enteritis en el periodo perinatal e infantil, la infección o la vacunación contra el sarampión, infección por micobacterias, los anticonceptivos orales, uso de medicamentos anti-inflamatorios no esteroideos y el "estrés" o trastornos psicopatológicos. Esto último, más que causal, se considera que puede exacerbar síntomas. <sup>9</sup>

## **ETIOLOGÍA**

La aproximación multidisciplinaria (epidemiológica, histopatológica, genética e inmunológica) a los dos fenotipos clínicos principales de EII, junto con los hallazgos obtenidos en diferentes modelos de enterocolitis experimentales (espontáneas, inducidas por agentes químicos, por defectos en la barrera epitelial o por manipulación genética del sistema inmunitario) permiten tener hoy algunas ideas sobre el "cómo" y el "por qué" de éstas. Así todo inclina a pensar que la EII traduce un conflicto inmunológico entre antígenos (Ag) intraluminales procedentes fundamentalmente de la flora microbiana intestinal y el sistema inmunitario local, tanto innato como adquirido, el que por diversas razones ha perdido su habitual "actitud tolerante" frente a aquel ecosistema microbiano; todo esto bajo una



compleja regularización poligénica con acontecimientos mutacionales que pueden manifestarse en diferentes formas patogénicas, modulada por factores ambientales todavía mal conocidos.

Como consecuencia de aquel conflicto, se pone en marcha una respuesta inmunitaria agresiva y quizás aberrante, que origina una inflamación local, crónica y recurrente, con 2 expresiones anatomoclínicas fundamentales. Por una parte, la Colitis Ulcerosa (CU) como una inflamación superficial, difusa, continua, simétrica y ulcerohemorrágica a lo largo del tramo colorrectal del intestino. Y por otra, la Enfermedad de Crohn (EC) como una inflamación segmentaria, asimétrica, transmural, obstructiva o fistulizante, localizada en cualquier zona del tubo digestivo, con preferencia por el íleon terminal, el colon derecho y la región perianal. Con frecuencia, ambos procesos tienden a expresarse con focos inflamatorios en territorios extraintestinales, lo que muestra una forma de afección de la enfermedad de manera sistémica.<sup>9,10</sup>

Las circunstancias que ponen en marcha y cronifican la EII en sus dos formas principales (CU y EC) implica la interacción de al menos 3 elementos: predisposición genética, factores ambientales desencadenantes y la desregulación de la respuesta inmune. La acción convergente de todos ellos induce una reacción inmunológica enérgica y persistente cuya consecuencia final es la inflamación crónica de algún segmento del tubo digestivo. A aquellos determinantes etiológicos se dedicarán los apartados siguientes.<sup>4,9</sup>

## FLORA BACTERIANA INTESTINAL

Éste parece ser el vector etiológico más importante en el desarrollo de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. A continuación se revisará su realidad fisiológica y su posible participación patogénica.

## COMPOSICIÓN Y LOCALIZACIÓN

La superficie de la mucosa del tracto gastrointestinal humano es cerca de 300 m<sup>2</sup> y está colonizada por cientos de especies bacterianas diferentes, con una concentración de 10<sup>13</sup> a 10<sup>14</sup> ufc/ml en promedio. La estructura y composición de la Flora Bacteriana Intestinal (FBI) refleja la selección natural tanto a nivel microbiano como del hospedero, la cual promueve la cooperación mutua para la estabilidad funcional de este ecosistema. Aunque se estima que existen de entre 500 a 1.000 especies bacterianas residentes en el tracto GI, 4 divisiones predominan: *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria*, y *Actinobacteria*. Los *Firmicutes* por sí solos constituyen alrededor de 64% de la microbiota, mientras que los *Bacteroidetes* representan alrededor del 23% de la microbiota normal. El ácido clorhídrico y las secreciones biliares y pancreáticas impiden la colonización del estómago y el intestino delgado proximal por la mayoría de las bacterias, donde la concentración bacteriana varía entre 10<sup>1</sup> y 10<sup>3</sup> ufc/ml. La densidad bacteriana aumenta en la parte distal del intestino delgado con 10<sup>4</sup> a 10<sup>7</sup> ufc/ml en yeyuno, en el íleon distal de entre 10<sup>7</sup> y 10<sup>8</sup> ufc/ml y en el intestino grueso se eleva a una cifra estimada entre 10<sup>11</sup> y 10<sup>12</sup> ufc/ml bacterias por gramo de colon. <sup>11,16</sup>

En pacientes sanos en ayuno y en momentos fisiológicos cuando la acidez gástrica se reduce, como ocurre durante la noche. Los *Enterococcus*, *Streptococcus*, *Staphylococcus* y *Stomatococcus* se pueden aislar en cultivos de secreción gástrica. Las concentraciones bacterianas detectadas son inferiores a 10<sup>3</sup> ufc/ml.

Los dos tercios superiores del intestino delgado, el duodeno y yeyuno, tienen una baja concentración de microorganismos entre 10<sup>3</sup> y 10<sup>5</sup> ufc/ml. Múltiples estudios han mostrado especies de Gram positivos como *Lactobacillus* y *Streptococcus* como predominantes en estas zonas. <sup>10,11</sup>

La microflora del íleon semeja en su gran mayoría a la del colon, debido al paso de microorganismos del ciego a través de la válvula ileocecal causando un

aumento en la carga bacteriana con una concentración de  $10^7$  a  $10^8$  ufc/ml. Además en esta zona terminal del intestino delgado ocurre una disminución en la velocidad del tránsito intestinal y de la acidez, lo cual hace de la flora ileal un ecosistema más diverso que el del resto de porciones del intestino delgado. <sup>11</sup>

El intestino grueso desde el ciego hasta el recto contiene más de 500 géneros de bacterias, con una concentración de  $10^{11}$  a  $10^{12}$  ufc/ml. La microflora del colon está compuesta en especial por anaerobios en un 99,9%; sin embargo, *Bacteroides*, *Bifidobacterias*, *Eubacteria*, *Clostridios* y *Enterobacterias* también se han aislado. A pesar de múltiples factores que pueden influenciar la composición y distribución de la flora bacteriana, bajo condiciones normales el ecosistema se mantiene en equilibrio, eliminando así posibles patógenos que alteren su composición normal. <sup>11,12</sup>

## FUNCIONES DE LA FLORA BACTERIANA INTESTINAL

Las funciones de la FBI se pueden dividir en tres grandes grupos: metabólicas, protectoras e inmunológicas.

### FUNCIONES METABÓLICAS

Entre las principales funciones de la FBI se encuentra el de ahorro de energía, mediante la fermentación de carbohidratos como la fibra de los vegetales y los oligosacáridos. Gracias al proceso de fermentación produce ácidos grasos de cadena corta: acetato, butirato y propionato, en orden de frecuencia. Ellos funcionan como fuente energética para las células: el acetato para los miocitos, el butirato para los enterocitos y el propionato para los hepatocitos. <sup>10,11</sup>

La microflora es también capaz de sintetizar algunas vitaminas como B<sub>12</sub> y K. En esta forma influyen en el metabolismo, controlan la proliferación de células epiteliales y su diferenciación, la función de las microvellosidades, tiene impacto

sobre la motilidad intestinal y su función de absorción de agua, así como en la regulación hepática de lípidos y azúcares. <sup>11,12</sup>

## FUNCIONES PROTECTORAS E INMUNOLÓGICAS

El efecto protector de la flora bacteriana intestinal ante agentes patógenos se divide en dos: resistencia a la colonización y estimulación del sistema inmune.

En pacientes sanos, la microflora residente evita la colonización y/o sobrecrecimiento de patógenos, lo cual sigue siendo motivo de estudio. Se han descrito múltiples mecanismos que protegen al huésped de infecciones oportunistas, como la competencia por sitios de adhesión, la de nutrientes y la producción de condiciones ambientales hostiles para el crecimiento de patógenos que involucran cambios en el pH, la producción de compuestos antimicrobianos (desde metabolitos tóxicos hasta sustancias bactericidas) y la generación de señales que intervienen en la expresión de génica. <sup>4,12</sup>

La respuesta protectora del epitelio intestinal se puede dividir en una barrera secretora, diseñada para evitar que bacterias patógenas entren en contacto con la superficie de los enterocitos y una barrera física por medio de una capa de moco epitelial, la cual está construida por glicoproteínas mucinosas que contribuyen a la formación de una película gelatinosa sobre la superficie epitelial del intestino. Sin embargo, no sólo ejerce esta actividad protectora, sino que también se secretan péptidos, IgA y proteínas antimicrobianas transportadas a través de la lámina propia por las células epiteliales hacia la monocapa de mucina. <sup>13</sup>

A pesar del rápido recambio epitelial que ocurre cada tres a cinco días, las células epiteliales del intestino son capaces de funcionar como una barrera importante contra productos microbianos como los lipopolisacáridos y las endotoxinas presentes en el intestino. Al mismo tiempo, permiten el paso de nutrientes, electrolitos y agua de la luz intestinal hacia el torrente sanguíneo. Esta permeabilidad selectiva a través de la capa de enterocitos está dada por uniones

estrechas en el extremo apical y lateral de las membranas celulares, las cuales son estructuras dinámicas cuya función puede ser regulada por estímulos externos.<sup>11,13</sup>

## **RESPUESTA INMUNITARIA E INFLAMACIÓN**

El sistema gastrointestinal es el sitio de mayor influjo antigénico del cuerpo; el sistema inmunitario interactúa de continuo con las bacterias de la microflora intestinal y los distintos antígenos lumbinales. Por ello la mucosa intestinal se encuentra en un estado constante de “inflamación controlada”. El desequilibrio de este estado, puede favorecer al desarrollo o perpetuación de la EII.

### **RESPUESTA INMUNITARIA NORMAL**

Debido a la constante exposición a antígenos de la mucosa intestinal y a la necesidad de distinguir entre elementos inocuos de la alimentación y agentes tóxicos o infecciosos, la mucosa intestinal cuenta con una variedad de barreras eficaces, ya mencionadas anteriormente.

Para iniciar una respuesta inmunitaria específica es necesario que el antígeno sea transportado a través del epitelio intestinal por células especializadas conocidas como células M. Una vez en la lámina propia de la mucosa, el antígeno es fagocitado por células presentadoras de antígenos (CPA) como macrófagos, células dendríticas y linfocitos B, que cargan en su membrana moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (CMH) tipo II y que procesan y presentan el antígeno a los Linfocitos T poseedores del receptor de células T (RCT). Los linfocitos T y B sensibilizados por los antígenos viajan por vasos linfáticos a los ganglios y al torrente sanguíneo, donde se expanden clonalmente y maduran. Una vez que han madurado los linfocitos regresan al sitio de inflamación gracias a proteínas de membrana (integrinas y selectinas) que se unen a moléculas de adhesión en el endotelio vascular. En el tejido de destino, los linfocitos inducen el proceso inflamatorio por medio de la secreción de citocinas y otros mediadores.

Los linfocitos T pueden ser de dos tipos: colaboradores (adyuvantes) CD4+ o citotóxicos (CD8+). Los linfocitos colaboradores (CD4+) promueven la activación de diversas células inflamatorias, incluyendo a los Linfocitos B y los linfocitos T citotóxicos.

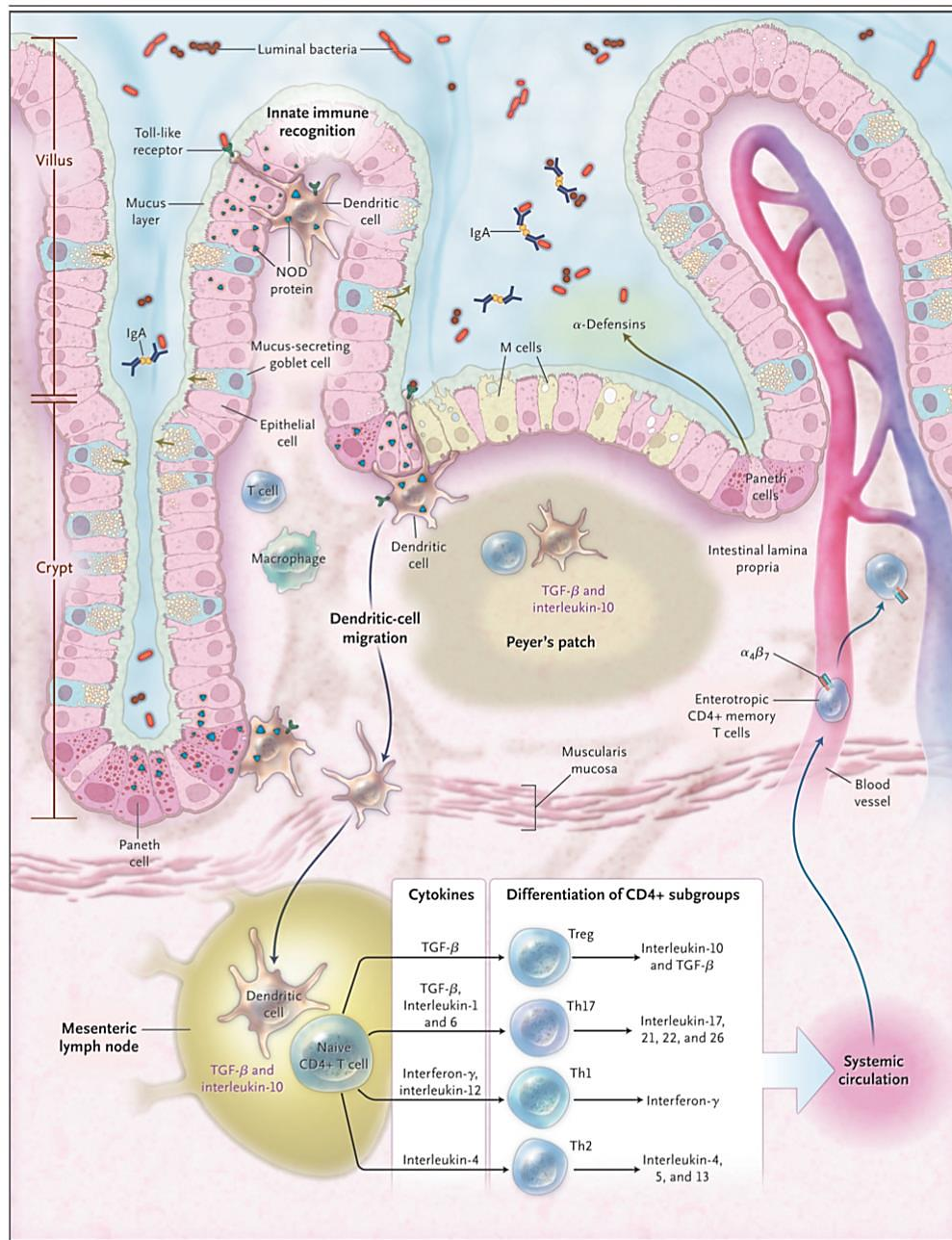
## RESPUESTA INMUNITARIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Los linfocitos T colaboradores (CD4+) se subdividen de acuerdo con el tipo de citocinas que liberan en Th1, Th2, T<sub>reg</sub>, se ha descrito un tipo específico de linfocito a nivel intestinal el Th17. Esta subdivisión es de gran relevancia en la fisiopatología de la EII. Para ello las células dendríticas presentan antígenos a células T CD4+ nativas en órganos linfoides secundarios (placas de Peyer y nódulos linfáticos mesentéricos), donde los factores tales como el fenotipo de las células presentadoras de antígeno y el entorno de citoquinas (Factor de crecimiento transformante  $\beta$  [TGF -  $\beta$ ] y la interleucina-10 [IL-10]) contribuyen a modular la diferenciación de las células CD4+ a subgrupos de células T con perfiles característicos de citocinas (células T reguladoras [por ejemplo, T<sub>reg</sub>] y células T helper [Th1, Th2, y Th17]) y moléculas enterotrópicas (por ejemplo,  $\alpha_4\beta_7$ ). Estas células T CD4+ activadas luego circulan a la lámina propia intestinal, donde realizan funciones efectoras.<sup>14,17, 26</sup> (Fig. 1)

### CÉLULAS T CD4+

La regulación de los subgrupos de células T CD4+ colaboradoras consideradas como efectoras (Th1, Th2 y Th17) y las células T reguladoras (T<sub>reg</sub>), debe ser continuamente modulado para mantener la homeostasis inmune intestinal, ya que estos subgrupos son críticos para las defensas contra los patógenos y la entrada excesiva de la microbiota a nivel luminal; la expansión y la hiperactividad de estas células en relación con las células reguladoras T CD4+ puede conducir a un proceso de inflamación intestinal. Estudios de la enfermedad inflamatoria intestinal en ratones y seres humanos apuntan a que existe una desregulación intestinal de

estos subgrupos de células. En la enfermedad de Crohn, por ejemplo, hay un aumento de la producción en la mucosa intestinal de IL-17 por parte de las células Th17 y las citocinas, interferón- $\gamma$  y TNF- $\alpha$  por parte de los linfocitos Th1. En la colitis ulcerosa, por su parte, además del aumento en la IL-17 también aumentan las citocinas secretadas por los linfocitos Th2. <sup>11, 14, 26</sup>



**Fig. 1 El sistema inmunitario intestinal.** Abraham, C. et al. Inflammatory Bowel Disease. N Engl J Med. 2009 November 19; 361(21): 2066–2078.

## CÉLULAS B

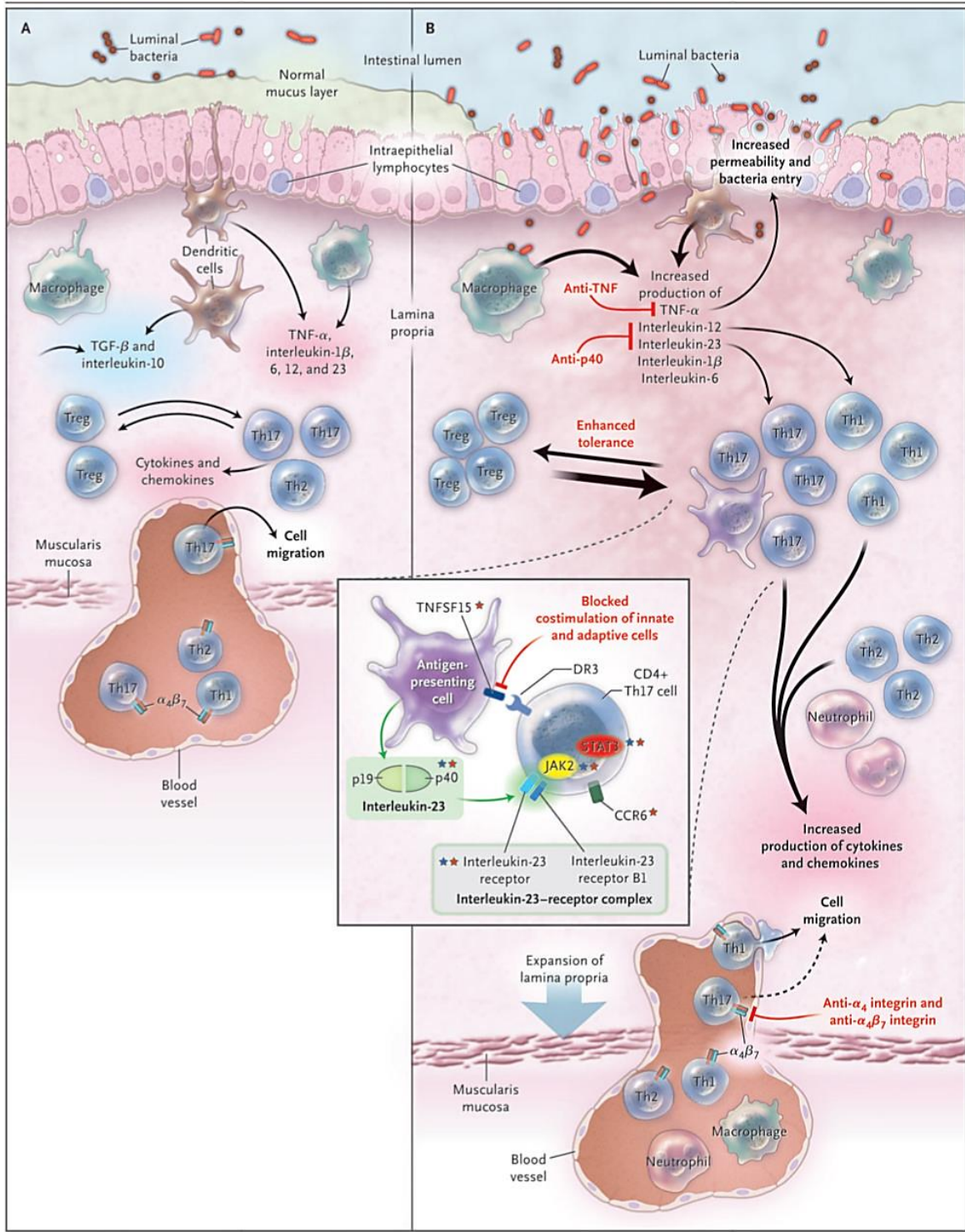
El papel de las células B en la enfermedad inflamatoria intestinal no se ha estudiado tan extensamente como el de las de células T. Las células B intestinales producen anticuerpos IgA, que contribuyen a la protección inmune sin provocar inflamación. En modelos animales de colitis, se han descrito tanto roles proinflamatorios como antiinflamatorios por parte de éste grupo celular. La presencia de anticuerpos circulantes antimicrobianos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (por ejemplo, anticuerpos anti-flagelina y anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae) indica la reactividad de células B dentro de estas patologías.<sup>15, 26</sup>

## LAS CÉLULAS Th17 Y LA INTERLEUCINA 23. SEÑALIZACIÓN EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

La interleucina-23 es secretada por los macrófagos y las células dendríticas, puede contribuir a la proliferación celular Th17, su supervivencia o ambas; también contribuye a la inflamación intestinal a través de distintas vías. Los niveles de IL-23 y citocinas secretadas por los linfocitos Th17 se encuentran elevados en la mucosa del colon, tanto en pacientes con Enfermedad de Crohn y Colitis ulcerosa.

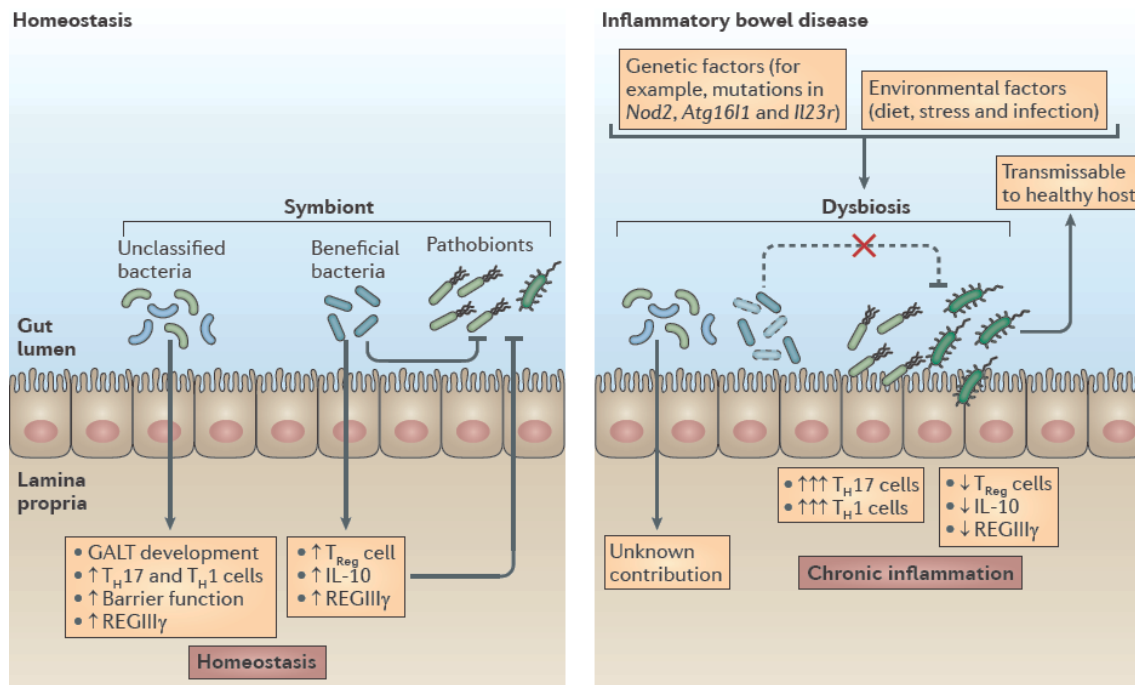
Por otra parte, existen informes sobre asociaciones genéticas altamente significativas entre el receptor de Interleucina-23 (IL23R), la psoriasis y la espondilitis anquilosante, por mencionar algunas de las más estudiadas, lo que indica que ciertas enfermedades autoinmunes comparten variaciones genéticas con la enfermedad inflamatoria intestinal (Fig. 2).<sup>11, 13, 26</sup>





**Fig. 2 El sistema inmunitario intestinal en personas sanas (A) y en la Enfermedad inflamatoria Intestinal (B).** Abraham, C. et al. Inflammatory Bowel Disease. N Engl J Med. 2009 November 19; 361(21): 2066–2078.

Aunque los mecanismos exactos de estas interacciones aún no están del todo dilucidados, al parecer forman parte fundamental del equilibrio del ecosistema del tracto gastrointestinal y es aquí donde se define el límite entre la convivencia y el inicio de una respuesta inmune (Fig. 3). En personas sanas las bacterias comensales inducen cierto grado de tolerancia inmunológica, en contraste con la reacción inflamatoria agresiva que se produce frente a patógenos ajenos a la flora normal. La habilidad del intestino para diferenciar la flora normal de microorganismos patógenos involucra procesos de vigilancia y reconocimiento inmunológico. Se considera que algunos de estos procesos complejos y no bien entendidos hasta el momento, están presentes desde el nacimiento y otros se van adquiriendo durante la vida con la exposición a los microorganismos. <sup>13-15,18</sup>



**Fig. 3 Papel protector y patogénico de la microbiota intestinal en la EII.**

Kamada, N. et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. Nature reviews. Immunology. 2013;(13):321-335

#### DATOS QUE APOYAN EL PAPEL ETIOLÓGICO

Hay toda una serie de datos clínicos y experimentales que indican vehementemente la importancia de la microflora intestinal en el desarrollo de la EII. Entre éstos

destacan los siguientes: a) la localización preferente de las lesiones en el íleon terminal y en el colon, donde la densidad microbiana es máxima; b) el que los antibióticos de amplio espectro mejoren la inflamación de la EC ileocólica; d) la posibilidad de disminuir recidivas postoperatorias de la EC al tratar a los pacientes con metronidazol u ornidazol; e) la prevención de las recidivas de la CU al manipular la flora intestinal con prebióticos; f) el hecho de que los pacientes con EII exhiban respuestas serológicas y de sus células T frente a numerosas bacterias entéricas, cosa que no ocurre en los sujetos normales; g) el descubrimiento de que ciertas mutaciones de genes que codifican síntesis de proteínas receptoras de estructuras moleculares bacterianas por parte del sistema inmunitario innato se asocian a una mayor susceptibilidad de tener EC; h) el que los defectos en la función bactericida de la barrera epitelial del intestino de ratones, favorezca el desarrollo de enterocolitis experimentales y por último, el argumento más convincente a favor del papel etiológico de la microflora intestinal procede de la imposibilidad de producir cualquier modelo de enterocolitis experimental cuando los ratones objeto de éste se estabulan en ambientes asépticos, completamente libres de gérmenes y bastan sólo unos días en un ambiente normalmente séptico para que la inflamación intestinal se desarrolle en éstos roedores. <sup>15-19</sup>

A pesar de los datos que apuntan a la posible participación de algunos patógenos específicos, es evidente que no se está ante una enfermedad infecciosa convencional y lo más probable es que sea la microflora comensal del intestino, en su conjunto la que un buen día pierde su actividad de simbiosis con el hospedero que la aloja y pasa a una actividad de “disbiosis”, lo que pone en marcha una reacción inmunológica agresiva que termina inflamando de manera continua a la pared intestinal, en sujetos genéticamente predispuestos con la ayuda evidente de numerosos factores ambientales. <sup>20</sup>

## **PREDISPOSICIÓN GENÉTICA**

En la actualidad nadie duda que la EII, en sus variantes fundamentales (La EC y la CU), gozan de cierto componente hereditario realizado a través de un impacto poligénico complejo, cuyos protagonistas se están empezando a conocer. Los datos de los que hoy se disponen sobre éste argumento proceden de dos fuentes principales: por una parte la epidemiología descriptiva y por otra la identificación de genes de susceptibilidad. <sup>6,21</sup>

El perfil epidemiológico de la EII apoya la idea de un significativo factor hereditario, en un principio se pensó que ésta enteropatía inflamatoria era más frecuente en población caucásica, sin embargo con el paso del tiempo se ha ido comprendiendo que su frecuencia depende en gran parte de las diferencias en el estilo de vida y en las condiciones ambientales más que sólo en auténticas diferencias genéticas. No obstante lo que sí es evidente es que los sujetos de etnia judía, muestran una prevalencia de EII 2 a 4 veces superior a la de cualquier otro grupo caucasiano y ésta prevalencia es más acusada entre los judíos Ashkenazitas que entre los sefarditas.

Es notoria la agregación familiar de la EII, ya que en un 10 a 20% de los pacientes es posible encontrar algún miembro de la familia afectado y en ocasiones se ha comprobado concordancia familiar para el tipo de EII e incluso para la localización de ésta. <sup>7,8</sup>

El riesgo de que se dé éste proceso entre los hijos cuando ambos padres lo presentan llega a alcanzar al 33% de ellos. Los estudios en gemelos son los que han proporcionado más información sobre el peso del vector genético en el desarrollo de la EII. La tasa de concordancia es mucho mayor entre los gemelos monocigotos que entre los gemelos dicigotos y es más llamativa en la EC que en la CU. Así, se ha comunicado una concordancia genética que se sitúa entre el 20 y el 50% para el caso de gemelos monocigotos, cuando uno de ellos ha

desarrollado EC y del 10% para el caso de gemelos dicigotos, mientras que para pacientes con CU ésta concordancia baja a un 16% para gemelos monocigotos y a un 4% para gemelos dicigotos.<sup>7,9</sup>

En resumen, se puede decir que el impacto genético es sensiblemente mayor en la EC que en la CU, aunque en gemelos univitelinos, raras veces alcanza al 50% de los casos, lo que apunta a la gran importancia de los factores ambientales en el desarrollo de la EII, al margen de la predisposición genética.

## IDENTIFICACIÓN DE GENES DE SUSCEPTIBILIDAD

Durante los últimos 20 años, varios grupos de investigadores han practicado amplios estudios del genoma, de ésta manera se han ido identificando algunas regiones cromosómicas compatibles, en las que se sospecha que puedan estar localizados los genes cuya mutación propiciaría el desarrollo del proceso.

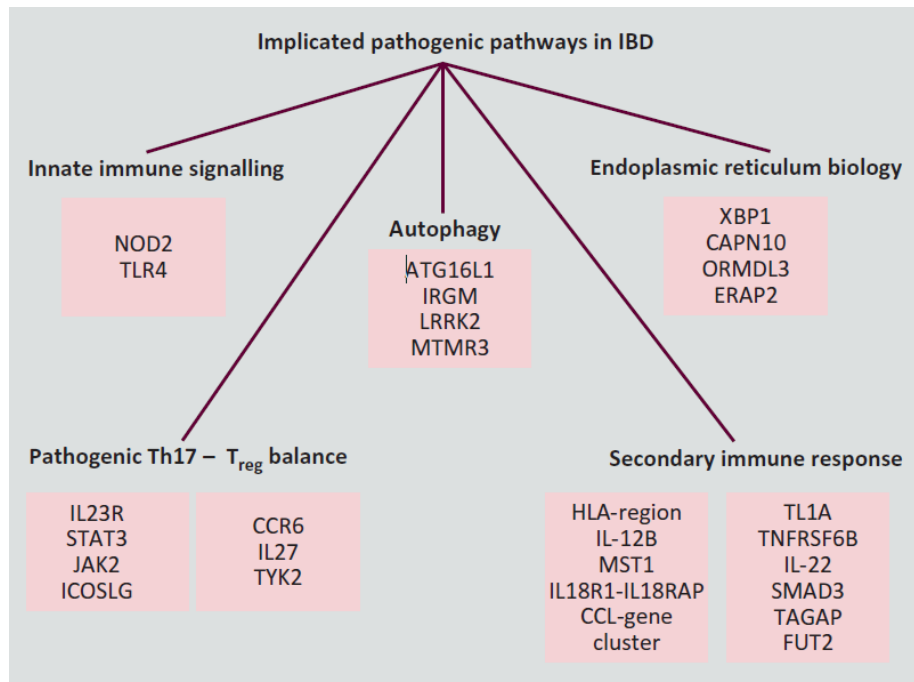
Estas regiones se han denominado con las siglas IBD (Inflammatory Bowel Disease) y un sufijo numérico relativo, de acuerdo con el orden cronológico de descubrimiento. De ésta manera se han localizado regiones IBD1 (cromosoma 16q); IBD2 (cromosoma 12q); IBD3 (cromosoma 6p); IBD4 (cromosoma 14q); IBD5 (cromosoma 5q); IBD6 (cromosoma 19p) e IBD7 (cromosoma 1p).<sup>21,22</sup>

En la región IBD1 se identificó el primer gen relacionado con la susceptibilidad de presentar EC. Se trata del llamado gen NOD2 (nucleotide oligomerization domain 2) (formalmente CARD 15: caspase recruitment domain 15), localizado en el cromosoma 16q1.2. En condiciones normales el gen NOD2/CARD15 codifica la síntesis de una proteína que actúan como receptora citosólica en células del sistema inmunitario (macrófagos y células dendríticas) de peptidoglucanos bacterianos a través de su componente MDP.

Aunque se han descubierto una treintena de posibles mutaciones del gen NOD2/CARD15, se sabe que sólo 3 de ellas se asocian entre un 25 y 35% de pacientes de ancestro europeo afectados de EC, sin que ésta asociación se de en pacientes de etnia asiática ni tampoco en sujetos afectados de CU. Éste hecho apunta con claridad a que son necesarias otras anomalías genéticas de susceptibilidad y sobre todo el efecto de factores ambientales para poner en marcha el proceso inflamatorio de la EC.<sup>22-24</sup>

A partir de ése entonces se han descrito múltiples alteraciones genéticas asociadas a la EII, gracias al desarrollo de programas de investigación conocidos como: Genome-wide Association Studies (identificados con el acrónimo GWAS) los cuales posiblemente conducirán a esclarecer y dibujar la arquitectura genética de procesos tan complejos como la EII. (Tabla 1)

A continuación se resumen algunos de los principales genes implicados, hasta el momento, en el desarrollo de la EII. (Fig. 4)<sup>23,25</sup>



**Fig 4. Visión global de la arquitectura genética de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal que muestra ejemplos de los genes implicados en cada vía.**

Henderson, P, et al. Genes in inflammatory bowel disease: lessons from complex diseases. Clinical Medicine 2011, Vol 11, No 1: 8–10

**TABLA 1**

<b>Genes</b>	<b>Región genómica</b>	<b>Asociación con EC</b>	<b>Asociación con CUCI</b>
<b>Respuesta inmune innata</b>			
NOD2	16q12	Si	No
ATG16L1	2q37	Si	No
IRGM	5q33	Si	No
<b>Vía IL-23-Th17</b>			
IL23R	1p31	Si	Si
IL12B	5q33	Si	Si
STAT3	17q21	Si	Si
CCR6	6q27	Si	No
<b>Otros genes</b>			
PTGER4	5p13	Si	No
ZNF365	10q21	Si	No
SLC22A4	5q31	Si	No
PTPN2	18p11	Si	No
MHC	6p21	Si	Si
NKX2-3	10q24	Si	Si
MST1	3p21	Si	Si
PLA2G2E	1p36	No	Si
IL10	1q32	No	Si
IFNG	12q15	No	Si

## FACTORES AMBIENTALES

La importancia de este vector etiológico viene avalada por tres hechos, en primer lugar aunque es notable la predisposición genética en el desarrollo de la EII, sobre todo en EC, rara vez éste proceso alcanza el 50% de concordancia entre gemelos monocigotos; se ha observado que dentro de dos generaciones, los inmigrantes procedentes de países de bajo riesgo a los países de alto riesgo, asumen el riesgo de la enfermedad del país de residencia sobre la del país de origen; y en tercer lugar por el aumento de éstas patologías en países en vías de desarrollo, a medida que su estilo de vida se ha ido “occidentalizando”.<sup>9,26-28</sup>

Hechas estas consideraciones, se intentará resumir lo que se conoce –que no es mucho– y lo que se sospecha –que es bastante– sobre éste argumento.

- 1) La lactancia materna estimula la maduración y desarrollo de la mucosa del tubo digestivo y algunos estudios indican que el haber recibido ésta alimentación, aminora el riesgo de EII. Sin embargo los resultados de este estudio no se han confirmado.<sup>29</sup>
- 2) Se han propuesto múltiples teorías para explicar cómo ciertas exposiciones ambientales pudieran interactuar con el sistema inmune y provocar una respuesta inflamatoria anormal hacia la microflora intestinal. La teoría más predominante es la hipótesis de la higiene. Esta hipótesis propone que la frecuencia creciente de trastornos inmunológicos puede ser atribuida a la falta de exposición de los niños a los patógenos entéricos durante la primera infancia, lo cual podría conducir a una mayor susceptibilidad de desarrollar una respuesta inmunológica inapropiada con la exposición a nuevos antígenos (por ejemplo, tras una infección gastrointestinal) más tarde en la vida.



- 3) La colonización por *Helicobacter pylori* se ha asociado con el hacinamiento de los hogares y condiciones sanitarias deficientes, esta bacteria es a menudo adquirida en la infancia. La EII es más frecuente en los países desarrollados donde la infección por *H. pylori* es menos común. Además, la colonización puede proteger contra otras enfermedades inmunológicas tales como el asma y de la misma forma puede proteger contra el desarrollo de la EII mediante el aumento de la expresión de genes (por ejemplo, FOXP3) que están involucrados en la función de las células-T reguladoras.
  
- 4) Otros factores que apoyan la hipótesis de la higiene incluyen una disminución del riesgo de EII asociada a vivir en una granja, beber leche sin pasteurizar, y la densidad de viviendas, aunque estos hallazgos fueron reportados con más frecuencia en pacientes con EC. Por otra parte, sin embargo la exposición a los gatos en la vida temprana ha demostrado ser un factor de riesgo para EC de aparición pediátrica.
  
- 5) Una relación paradójica se ha demostrado de forma consistente entre el tabaquismo y la EII. Los fumadores activos son menos propensos a desarrollar CU, en comparación con los individuos exfumadores o que nunca habían fumado, en cambio, los fumadores activos, seguidos de ex fumadores, estaban en un mayor riesgo de adquirir EC. Se ha descrito una relación dosis-respuesta entre la exposición al humo y la EII. Los mecanismos exactos por los que el tabaco influye en el desarrollo de la EII no son del todo claros. Los receptores nicotínicos de acetilcolina (nAChR) están presentes en las células epiteliales de la mucosa del intestino. La expresión de nAChR también se ha encontrado en las células T, lo que indica que la nicotina puede regular directamente la función de células T. Sin embargo, ensayos clínicos de reemplazo de la nicotina, han dado sólo un beneficio modesto, por lo que la nicotina por sí sola no puede ser el factor determinante.

- 6) Estudios sugieren que los anticonceptivos orales (ACO) pueden aumentar ligeramente el riesgo de desarrollar EC, pero no el de desarrollar CU. El riesgo de EC aumenta con la exposición prolongada a los ACO, y su efecto se invierte después de que la medicación es discontinuada.
- 7) La apendicectomía se asocia negativamente con el desarrollo de la Colitis Ulcerosa, en particular entre los niños que sufren de apendicitis antes de los 10 años de edad. En contraste, la relación entre la apendicectomía y la EC es menos clara.
- 8) La hipótesis de exposición a antibióticos en la infancia, sugiere que éstos pueden interferir con el proceso normal de desarrollo de la tolerancia a las bacterias entéricas, lo cual puede conducir al desarrollo de EII.
- 9) Se han implicado de igual forma a los antiinflamatorios no esteroideos en el desarrollo de la EII ya que inhiben la producción de prostaglandinas al inhibir la ciclooxigenasa lo cual también aumenta la permeabilidad intestinal. La inhibición de las prostaglandinas ha sido implicado en la EII debido a sus efectos inmunorreguladores, en particular a través de la inhibición del factor de necrosis tumoral y la inducción de citocinas antiinflamatorias tales como interleucina 10 (IL-10).
- 10) Existe evidencia que sugiere que el estrés, la depresión o la ansiedad pueden influir en el riesgo de desarrollo de la EII.
- 11) La dieta ejerce una fuerte influencia en la composición de la microbiota intestinal. En consecuencia, la dieta antes de la enfermedad podría ser un factor de riesgo importante para la patogénesis de la EII, se ha asociado la ingesta de frutas y verduras de manera inversa con el riesgo de desarrollar EC. Por otro lado el aumento en la ingesta de proteínas, particularmente de tipo animal, puede estar asociada con un mayor riesgo de desarrollo de EC.

No obstante, se ha observado una asociación de la ingesta de ácido araquidónico y ácido linoleico con un aumento en el riesgo para el desarrollo de CU.<sup>28-34</sup>

## **MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

### **COLITIS ULCERATIVA CRÓNICA IDIOPÁTICA**

No existe un cuadro clínico uniforme en la colitis ulcerosa. Hay factores como la extensión de la enfermedad y la severidad inflamatoria determinantes en el mismo. De igual forma es variable el curso de la enfermedad, el pronóstico y la respuesta terapéutica. No existe ningún signo ni síntoma patognomónico de la colitis ulcerosa, pero hay algunos elementos que ayudan a sospechar la enfermedad. Generalmente la presentación es insidiosa, con síntomas que aparecen y desaparecen con intervalos variables. Menos frecuentemente, el debut se presenta como un cuadro severo.<sup>35</sup>

En la historia clínica del paciente deberemos recoger los síntomas clínicos y las manifestaciones extraintestinales (MEI) que presenta o haya presentado, así como la existencia de antecedentes familiares de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (Tabla 2). Es obligatorio interrogar específicamente acerca de factores que pudieran estar en relación con cuadros cuyo diagnóstico diferencial es muy difícil sin este dato. Los más importantes son la toma de fármacos o el consumo de drogas ilegales que pueden producir colitis (antiinflamatorios no esteroideos [AINE], ergotamínicos, cocaína), relacionarse con la colitis pseudomembranosa (exposición a antibióticos o inmunosupresores) o con parasitaciones o infecciones del colon y recto (exposición sexual ano-rectal u oro-anal, viajes a países con menor nivel sanitario, etc.).

## PRÓDROMOS Y FASES INICIALES

El diagnóstico inicial de la CU surge, en general, al estudiar a un paciente con *diarrea crónica, con o sin rectorragia y pérdida de peso*. La enfermedad, además del recto, puede afectar por continuidad a un segmento variable del colon y, aunque la mayoría de los pacientes presentan diarrea con sangre en las deposiciones, no existe ningún síntoma ni signo patognomónico de la CU. Por ello, para establecer el diagnóstico, se deben reunir una serie de criterios clínicos, analíticos, endoscópicos e histológicos sugestivos de la CU. Los criterios de Lennard-Jones son los más utilizados.

Con respecto a las manifestaciones clínicas, la *rectorragia* es el signo cardinal; la *diarrea* suele ser diurna y nocturna, de pequeño volumen, emitida en porciones escasas. En muchas ocasiones el paciente refiere que al notar la necesidad de defecar sólo consigue expulsar moco y sangre, los llamados *esputos rectales*. Son bastante característicos el *tenesmo rectal* y la *urgencia defecatoria*. Las *manifestaciones sistémicas* como fiebre o pérdida de peso pueden presentarse sobre todo en casos con afectación extensa, pero suelen ser menores que en pacientes con enfermedad de Crohn. El *dolor abdominal* también es menos característico que en la enfermedad de Crohn, y se presentará con más frecuencia en hemiabdomen izquierdo y en forma de retortijones (dolor cólico) que se modifican con la deposición.

## EXPLORACIÓN FÍSICA

Podemos encontrar en ocasiones un paciente con aspecto adelgazado, y la presencia de dolor abdominal difuso, a veces con palpación de un sigma engrosado. Puede haber febrícula, pero la fiebre, el dolor intenso, los signos peritoneales, la taquicardia y la hipotensión suelen ser indicativos de enfermedad grave. Por el contrario, en aquellos enfermos con afectación leve y no extensa, la exploración física puede ser anodina. El tacto rectal mostrará frecuentemente que

el recto está vacío (la irritación hace que se pierda la función de contención fecal) y el guante saldrá manchado de sangre. Puede haber MEI, a veces predominantes en la clínica. La existencia de fisura o fístula perianal es mucho más característica de la enfermedad de Crohn pero no imposible en la CU. <sup>4,17,36</sup>

La extensión de la enfermedad y la intensidad de las lesiones inflamatorias condicionan los síntomas. Así, en pacientes con afectación rectal leve, la sintomatología predominante suele ser la expulsión de moco y sangre sin diarrea (algunos de estos enfermos pueden presentar incluso estreñimiento), mientras que aquellos pacientes con afectación extensa suelen presentar diarrea con sangre y síntomas sistémicos. En el curso clínico de la CU alternan periodos de actividad clínica con otros de inactividad. Denominamos *brotes* a los primeros, mientras que los de inactividad clínica se denominan, en general, *períodos de quiescencia o de remisión*. Quiere decir que en ellos los síntomas y signos han desaparecido, o son muy débiles. <sup>36</sup>

TABLA 2

**Manifestaciones clínicas más frecuentes según la intensidad del brote de colitis ulcerosa**

	Leve	Moderado	Grave
Diarrea	+	++	+++
Rectorragia	++	+++	+++
Urgencia rectal, tenesmo	++	+++	+++
Dolor abdominal	-	+/-	+
Fiebre	-	+/-	+
Pérdida de peso	-	+	++
Manifestaciones extraintestinales	-	+/-	+

## FORMAS CLÍNICAS

La colitis ulcerosa se puede clasificar según la *extensión anatómica* en; *proctitis* ulcerosa (5-10% de los casos) que afecta exclusivamente el recto; *proctosigmoiditis* o *colitis distal* (10-20% de los casos), comprometiendo entre 25 y 35cm desde el margen anal; *colitis izquierda* que afecta hasta el ángulo esplénico

(50% de los casos); *colitis extensa* cuándo sobrepasa el ángulo esplénico hasta el ángulo hepático, denominándose *pancolitis* la que compromete todo el colon.

Según el *curso clínico* se pueden distinguir tres subtipos:

*Aguda o fulminante*, que aparece en el primer brote de colitis ulcerosa o durante el curso de las otras formas evolutivas. Representa entre el 5 y el 15% del total y ocurre habitualmente en las pancolitis o colitis extensas. Es la más grave requiriendo internamiento y con frecuencia tratamiento quirúrgico de urgencia por falta de respuesta o por complicaciones como el megacolon tóxico.

*Crónica intermitente*, es la más frecuente de todas las formas, aproximadamente el 65-75%, y se caracteriza por presentar periodos de actividad con otros de remisión.

*Crónica continua*, es la forma refractaria al tratamiento médico, en la que no se logra la remisión clínica completa y duradera después de 6 meses de tratamiento. Se presenta en el 20% de los casos. <sup>4, 35</sup>

## MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

En pacientes con CU se observan con frecuencia alteraciones de otros sistemas, distintos del tracto digestivo, debido a que la respuesta inflamatoria alcanza el resto del organismo. Su intensidad puede ser tal que pasen a un primer plano, antecediendo incluso al diagnóstico de la CU y condicionando el tratamiento. De un 25-35% de los pacientes con EII las presentan. <sup>36</sup>

Las manifestaciones extraintestinales más comunes son las articulares, se pueden dividir en artritis periféricas y centrales. Las artritis periféricas deben distinguirse de las artralgias, que son muy frecuentes como manifestación de actividad o bien como reflejo de cambios en el tratamiento. Se produce una artritis auténtica con dolor, derrame y otros signos inflamatorios. Se han descrito 2 tipos de artritis periféricas: La Tipo 1, pauciarticular, asimétrica, de grandes articulaciones (rodillas, tobillos, caderas, muñecas y hombros) y que se relaciona con la actividad de la CU. Y la Tipo 2, poliarticular, simétrica, de pequeñas articulaciones y de

curso independiente. En cuanto a las artritis centrales en especial la Espondilitis anquilosante y sacroileítis como máximas representantes, afectan de un 6 a 15% de los pacientes con CU.

Otro tipo de manifestaciones, son las dermatológicas, se presentan en el 1-5% de los pacientes con CUCI en forma de pioderma gangrenoso y más raramente la estomatitis aftosa recidivante. Las manifestaciones oculares más representativas son la Uveítis, la Epiescleritis y Escleritis, ambas presentes en un 0.5-2% y 3-5% de los pacientes, respectivamente. Las manifestaciones hepatobiliares, por su parte, aparecen hasta en un 15% de los pacientes la forma más común de manifestación es la Pericolangitis, la más temida es la Colangitis Esclerosante Primaria (CEP) y la menos frecuente es la Hepatitis Autoinmune reportada en menos del 0.5% de los pacientes.

Por último se han descrito manifestaciones hematológicas y circulatorias, la anemia hemolítica que aparece generalmente en pacientes con pancolitis, puede preceder a la CU o aparecer tras una colectomía. Dado que la CU representa un estado de hipercoagulabilidad adquirido, que se agrava cuando la actividad de la misma es intensa, pueden presentarse trombosis vasculares, los vasos afectados con más frecuencia son las venas profundas. Las localizaciones predominantes son los miembros inferiores y la pelvis. <sup>17, 36, 37</sup>

## ENFERMEDAD DE CROHN

Es una enfermedad compleja, en el sentido de que afecta a diversas partes del tracto gastrointestinal y se manifiesta por múltiples datos clínicos, lo que determina un curso variable.

En su abordaje, la historia clínica juega un papel muy importante, debe incluir una anamnesis detallada desde el inicio de los síntomas, viajes, problemas alimentarios y tratamientos farmacológicos. <sup>17, 39</sup>

La presentación clínica en la Enfermedad de Crohn (EC) es muy heterogénea; la *tríada clásica* de presentación con *diarrea, dolor abdominal y pérdida ponderal* sólo aparece en una cuarta parte de los casos.

La diarrea crónica (de más de 4-6 semanas de duración) es el signo más frecuente de presentación en el momento del diagnóstico, y constituye la principal manifestación en muchas entidades clínicas con las que deberá establecerse un diagnóstico diferencial. Puede ser de muchos tipos, no sólo por las diferentes localizaciones sino también porque puede deberse a diferentes procesos y así estar relacionada con la propia actividad inflamatoria o con otras causas como el sobrecrecimiento bacteriano, la malabsorción intestinal o la presencia de sales biliares (ante afectación ileal) y/o trastornos motores o a la presencia de fistulización. La presencia de sangre o moco con las deposiciones puede verse hasta en el 50% de los pacientes con EC localizada en el colon, aunque este dato es más característico de la colitis ulcerosa (CU). En algunos casos hay urgencia defecatoria y tenesmo rectal, pero estos síntomas son mucho menos frecuentes que en la CU, dada la característica preservación rectal en la EC. Puede haber una forma de presentación más aguda, y así confundirse la EC ileal con una apendicitis aguda.

El dolor abdominal puede tener diferentes causas y sus características varían en función de su origen y localización. La localización más frecuente es en fosa ilíaca derecha, lo cual complica el diagnóstico en fases iniciales por crear confusión con la apendicitis aguda o la enfermedad inflamatoria pélvica. En pacientes con estenosis ileales el dolor suele ser cólico, a los 60-90 minutos después de la ingesta, y se calma tras una fase de borborigmos y expulsión de gases, pudiendo asociar náuseas con o sin vómitos. La estenosis puede ser debida a un edema de la pared, fibrosis por cicatrización, o por la compresión extrínseca de un asa o absceso.

En la localización cólica el dolor es referido a hemiabdomen inferior, pudiendo aparecer estreñimiento o pérdida de la capacidad motora del colon derecho. La



aparición de abscesos o masa inflamatoria también provoca dolor, pero de características continuas y asociado con sensación de masa abdominal, fiebre y signos variables de irritación peritoneal.

En la afectación gastroduodenal el dolor puede ser semejante al de la úlcera péptica, siendo muchas veces indiferenciable.

La pérdida de peso, es una manifestación sistémica frecuente en los períodos de actividad que se manifiesta en aproximadamente el 70% de los pacientes. Se debe tanto a la situación de catabolismo generada por la propia inflamación, como a la malabsorción existente por la afectación del intestino delgado y la hiporexia, también debido a una baja ingesta calórica secundaria a los síntomas. En niños puede acompañarse de retraso en el crecimiento y en la maduración sexual.

Hasta un 50% de los pacientes, suelen presentar fiebre, en ocasiones se presenta de forma aislada (más frecuente en niños), sin ninguno de los “síntomas guía” reseñados (diarrea, dolor abdominal y pérdida de peso), por lo que la EC debe tenerse en cuenta en el estudio de un paciente con fiebre de origen a determinar.

Alrededor de un 9% de los pacientes diagnosticados de EC comienzan con una patología anal o perianal e incluso ésta puede preceder al inicio de los síntomas intestinales en varios años. La mayoría de los enfermos con EC presentan alguna anomalía perianal que suele ser asintomática hasta en el 70% de los casos. El diagnóstico de enfermedad perianal (EPA) es fácil si el paciente ya está diagnosticado con EC. Sin embargo, si las manifestaciones anales son los primeros síntomas de la enfermedad el diagnóstico puede pasar desapercibido. La EPA se manifiesta con erosiones superficiales, repliegues cutáneos, fisura, fístula, absceso o estenosis anal. Existen algunos hechos que sugerirán una EC: multiplicidad de las lesiones, localización lateral de las fisuras, úlceras anales y/o perianales profundas, estenosis anal, múltiples orificios fistulosos o escasa sintomatología a pesar de un llamativo aspecto macroscópico. Las fístulas en la EC son la segunda manifestación en orden de frecuencia después de los repliegues cutáneos. Es frecuente que existan varios orificios fistulosos externos

no sólo en la región perianal sino en zonas más alejadas como los glúteos, muslos o genitales. Estas fístulas son crónicas e indoloras, salvo que exista pus a tensión, y la mayoría suelen ser bajas y simples, aunque hay una proporción relativamente alta de fístulas complejas.

Una manifestación poco frecuente es la rectorragia la cual se debe a la presencia de ulceraciones a nivel de la mucosa del colon.

Cabe destacar el hecho de que en los niños, las manifestaciones suelen ser atípicas, lo que produce un retraso en el diagnóstico, debiendo incluirla en el diagnóstico diferencial del retraso de crecimiento, procesos inflamatorios articulares y fiebre de origen a determinar. <sup>4, 17, 37, 39</sup>

## MANIFESTACIONES Y PATRONES CLÍNICOS

Los patrones clínicos de presentación, se clasifican tanto por el sitio de afección anatómica predominante como por las consecuencias inflamatorias y cicatrizales de su afección. <sup>17</sup>

La enfermedad de Crohn se localiza preferentemente en el segmento distal del intestino delgado y el segmento proximal de intestino grueso. Casi la mitad de los pacientes padece una enfermedad que afecta el íleon y el colon en su conjunto. En otro tercio la afección se limita al intestino delgado, sobre todo el segmento terminal del íleon que algunas veces se extiende al yeyuno.

El compromiso del esófago, estómago o duodeno es un hallazgo raro y casi siempre asociado con compromiso del intestino delgado distal o el intestino grueso proximal. En un 20 a 25% de los pacientes la enfermedad de Crohn afecta con exclusividad el colon. El carácter discontinuo de la enfermedad determina que la localización del proceso patológico sea muy variable y que ello determine las diversas presentaciones posibles.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

### ORAL

Aunque existen pocos registros disponibles, se estima que alrededor del 9% de los pacientes con EC, tienen manifestaciones orales. Las cuales pueden observarse como: inflamación difusa persistente en los tejidos blandos y mucosa bucal, si hay involucro de los labios puede dar lugar a fisuras verticales. La apariencia de empedrado en la mucosa labial o bucal, úlceras aftosas lineales y queilitis angular por mencionar algunas. <sup>40</sup>

### GASTRODUODENAL

Es infrecuente, alrededor de un tercio de los pacientes no presentan manifestaciones distales al momento del diagnóstico, pero con el paso del tiempo se manifiestan virtualmente en todos los casos. Los pacientes por lo general son más jóvenes y se presentan con más frecuencia con dolor abdominal y malestar general. La enfermedad gastroduodenal se presenta como una úlcera péptica, negativa para *Helicobacter pylori* con dispepsia o dolor epigástrico como síntomas predominantes. En el caso de una obstrucción del tracto de salida gástrico, secundaria a la formación de la estrechez o al edema pueden predominar síntomas como saciedad temprana, náuseas, vómito y pérdida ponderal. <sup>4, 5, 39</sup>

### YEYUNOILEITIS

La enfermedad inflamatoria extensa se asocia con pérdida de superficie digestiva y absorptiva, lo que provoca malabsorción y esteatorrea. También da lugar a carencias nutricionales por ingesta deficiente y pérdidas entéricas de proteínas y otros nutrimentos. La malabsorción intestinal puede provocar hipoalbuminemia, hipocalcemia, hipomagnesemia y coagulopatía e hiperoxaluria con nefrolitiasis en pacientes con el colon intacto.

En enfermedades extensas del segmento yeyunoileal se observa pelagra por deficiencia de niacina y la malabsorción de vitamina B<sub>12</sub> que puede originar anemia megaloblástica y síntomas neurológicos.

## ILEOCOLITIS

Dado que el sitio de afección más frecuente de la inflamación es el íleon terminal, la presentación típica de una ileocolitis es la de una historia crónica de episodios recurrentes de dolor en el cuadrante superior derecho con diarrea. El dolor suele ser cólico, precede a la defecación y se alivia con ella. La pérdida de peso es frecuente. En ocasiones se palpa una masa inflamatoria en el cuadrante inferior derecho del abdomen. La obstrucción intestinal puede adoptar diversas formas, en etapas precoces obstrucción intermitente y síntomas progresivos de dolor postprandial, con el paso de los años avanza a estrechamiento y estenosis fibrótica.

## COLITIS Y ENFERMEDAD PERIANAL

Los pacientes con colitis cursan con febrícula, malestar general, diarrea, dolor abdominal cólico y a veces hematoquezia. La formación de estenosis ocurre en el colon en 4 a 16% de los pacientes y ocasiona síntomas de obstrucción intestinal. La enfermedad que afecta al colon puede fistulizar estómago o duodeno. Alrededor de 10% de las mujeres con colitis de Crohn presentan una fístula recto-vaginal.

La enfermedad perianal se manifiesta por incontinencia, hemorroides grandes, estenosis anales, fístulas anorrectales y abscesos perirrectales. No todos los pacientes con fístulas perianales presentan signos endoscópicos de inflamación del colon. <sup>4, 5, 17, 39</sup>

## MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

### MANIFESTACIONES ARTICULARES

Artritis periférica, se presenta en un 20% de los pacientes con EC, afectando asimétricamente múltiples articulaciones, de predominio de miembros inferiores. Aparece frecuentemente tras el primer año de haberse iniciado la enfermedad o

durante el primer episodio. La actividad de la artritis, revela en general la actividad intestinal.

Espondilitis anquilosante, el fenotipo B27 del HLA está presente en el 75% de los pacientes con EC y espondilitis anquilosante. La actividad de la espondilitis, no guarda relación con la actividad de la enfermedad intestinal.

## MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

La lesión cutánea más frecuente en la EC, es el Eritema Nodoso, que se observa en casi 15% de los pacientes afectados, se manifiesta por nódulos rojizos y dolorosos en la cara anterior de las piernas. Esta afección no guarda relación directa con la actividad inflamatoria.

Pioderma gangrenoso, presente en 1% de los pacientes, puede estar o no relacionado con la actividad intestinal inflamatoria. Se caracteriza por desarrollar úlceras destructivas, con bordes irregulares en extremidades inferiores.

La Psoriasis se observa en más de 10% de los pacientes con EC.

## MANIFESTACIONES OCULARES

Alrededor de 4% de los pacientes con Enfermedad de Crohn, ante todo aquellos con afección predominantemente colónica las presentan, las más comunes son uveítis e infiltrados corneales, que si guardan relación directa con la actividad intestinal.

## MANIFESTACIONES HEPÁTICAS, HEMATOLÓGICAS Y RENALES

A nivel hepático, las alteraciones histopatológicas más frecuentes son la pericolangitis, esteatosis, cirrosis y hepatitis inespecífica. La enfermedad de Crohn guarda relación excepcionalmente con la Colangitis Esclerosante. Se ha detectado colelitiasis en cerca del 33% de los pacientes con EC de afección ileal.

A nivel hematológico se ha observado un estado de hipercoagulabilidad que predispone a procesos trombóticos.

Las manifestaciones renales en la EC, corresponden a glomerulonefritis necrosante, proliferativa y difusa, probablemente relacionada con complejos inmunitarios. Otras manifestaciones son obstrucción ureteral por inflamación retroperitoneal, fístulas enterovesicales, litiasis urinaria (cálculos de oxalato) y amiloidosis renal.

## AFECCIÓN DE VASOS SANGUÍNEOS Y MANIFESTACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO

La enfermedad de Crohn, se caracteriza por afectar vasos sanguíneos de la pared intestinal y el mesenterio. El daño vascular en otras zonas guarda relación clínica con livedo reticularis, nódulos subcutáneos dolorosos, úlceras cutáneas, poliarteritis, mialgias y neuropatía periférica. Excepcionalmente la afección de vasos de gran calibre se presenta como una enfermedad vascular oclusiva o como enfermedad de Takayasu. <sup>17, 37, 38, 39</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La enfermedad inflamatoria intestinal, que incluye a la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática como sus dos formas clínicas principales de manifestación, son padecimientos que varían en su presentación de acuerdo al área geográfica y la etnia que se trate, se sabe que son padecimientos más frecuentes en países industrializados, en el norte de Europa y Norteamérica, mientras que en Asia, África y Sudamérica tienen prevalencias más bajas.

En nuestro país se ha estudiado su frecuencia únicamente en poblaciones de centros de tercer nivel de atención, por lo que no se cuenta con cifras expresadas a nivel de población en general. Sin embargo los datos existentes sugieren que la tasa de incidencia mundial de la colitis ulcerosa varía mucho entre 0.5-24.5/100,000 personas, mientras que la de la enfermedad de Crohn varía entre 0.1-16/100,000 personas en todo el mundo, con la tasa de prevalencia de la EII que alcanza hasta 396/100,000 habitantes.

Así mismo se estima que alrededor de 1,4 millones de personas en Estados Unidos sufren de estas enfermedades.

La enfermedad Inflamatoria Intestinal se trata de una condición de tipo crónico, con periodos de actividad y remisión, la cual se pueden tratar pero no curar. Estas dos entidades Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa, pueden afectar significativamente la calidad de vida del paciente por múltiples circunstancias que abarcan desde las manifestaciones clínicas severas que pueden llegar a presentarse, el impacto que ejercen a nivel personal, familiar, psicológico, emocional, laboral, etc, ya que la edad más frecuente en la que se hace el diagnóstico, corresponde a aquella donde la persona es más productiva. Y por otro lado por la carga financiera que representan estas patologías, desde la sospecha diagnóstica, las múltiples pruebas y procedimientos a los que se somete

el paciente para su abordaje, diagnóstico definitivo, clasificación y para posteriormente ofrecerle los pertinentes manejos a corto y largo plazo.

Es de suma importancia no sólo conocer el algoritmo diagnóstico a desarrollar cuando el médico se enfrenta a un paciente que clínicamente presenta un cuadro que incluye entre sus diagnósticos diferenciales a este grupo de patologías, sino que además un pilar fundamental en el pronóstico de éstos pacientes radica en el adecuado manejo terapéutico; el conocer las alternativas con que se cuenta así como las diferencias y similitudes de tratamiento de cada una de las entidades que conforman a la Enfermedad Inflamatoria Intestinal para poder brindar la mejor terapéutica disponible para control y seguimiento del paciente.

Recordando que siempre debe darse un tratamiento integral y que cuando se selecciona una terapia médica, es importante conocer de primera instancia las alternativas disponibles, el mecanismo de acción, los efectos secundarios y contraindicaciones que pueda tener cada fármaco.

En relación a lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el estado actual del diagnóstico y la farmacoterapia para el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal?



## JUSTIFICACIONES

Antes de la introducción del tratamiento en los años 50, fallecían en torno a una cuarta parte de los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal. El conocimiento correcto de la clínica y el empleo de los medios diagnósticos adecuados permite detectar estas patologías y tratarlas rápidamente mejorando con ello el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

El abordaje inicial de la EII, se basa en la combinación de la sospecha clínica, junto con pruebas de laboratorio y datos endoscópicos, radiológicos e histológicos que serán ligeramente diferentes dependiendo del tipo de enfermedad de que se trate, todas estas pruebas van dirigidas por un lado a confirmar el diagnóstico y por otro evaluar la localización, extensión, gravedad y repercusiones de la enfermedad.

El objetivo principal de la terapéutica empleada, es reducir la inflamación y subsecuentemente inducir y mantener la remisión clínica de las manifestaciones. La medicación empleada incluye antiinflamatorios del tipo 5-aminosalicilatos, antibióticos, corticosteroides, inmunomoduladores y de manera más reciente terapias biológicas a base de anticuerpos monoclonales, todas orientadas hacia el mismo fin. Como fármacos, no están exentos de contar con indicaciones específicas, contraindicaciones y efectos secundarios los cuales deben conocerse para su correcto uso y aplicación.

No obstante existen casos específicos en donde a pesar de todas las medidas adoptadas, no se consigue un buen control de la actividad inflamatoria y por esa razón en determinado tipo de pacientes se opta por medidas radicales de tratamiento, donde la cirugía juega un papel protagónico.

Al ser enfermedades con tendencia a la cronicidad y sin una cura hasta el día de hoy, es de vital importancia conocer los pros y contras que conllevan los tratamientos empleados, la individualización y enfoque integral.

No menos importante mencionar que dentro de sus complicaciones existen algunas que ponen gravemente en riesgo la vida del paciente, y dado que son entidades en las que predomina la inflamación crónica, también se asocian a ciertos tipos de cáncer, por lo que el rol del médico no termina con la instauración del tratamiento, sino que además la vigilancia periódica es fundamental.

Ya que se trata de entidades con alto impacto en múltiples ámbitos de la vida, en aquellos que las padecen y que en muchos casos, el médico de primer contacto en este grupo de pacientes es el médico general, quien no rara vez se encuentra poco familiarizado en la identificación o sospecha de los individuos con EII, y por ende con las opciones disponibles de tratamiento y posibles complicaciones, es prioritario contar con un texto actualizado que englobe de manera concreta las alternativas disponibles hasta el momento para su diagnóstico, manejo, control y vigilancia de este particular tipo de alteraciones.

## **HIPÓTESIS**

El presente trabajo de investigación es de tipo documental, por lo que no se plantea hipótesis.

## **OBJETIVOS**

### **General**

Estructurar un documento con la información más reciente y más importante sobre el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

### **Específicos**

1. Identificar de acuerdo a su presentación cuáles son las principales manifestaciones clínicas útiles en el diagnóstico presuntivo de los pacientes con probable Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
2. Describir según la bibliografía revisada los diferentes estudios paraclínicos útiles para realizar diagnóstico confirmatorio y estadiaje de la EII.
3. Describir según la bibliografía revisada los diferentes tratamientos médicos y quirúrgicos más recientes utilizados en el tratamiento de la Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática y la Enfermedad de Crohn.
4. Determinar según el análisis de los artículos revisados los tipos de fármacos disponibles, indicaciones y contraindicaciones así como los efectos secundarios de los mismos.
5. Proponer en relación con los artículos y las guías terapéuticas revisadas, un algoritmo diagnóstico y terapéutico con un enfoque integral de las patologías.

## **MÉTODO**

### **DISEÑO DE ESTUDIO**

El presente trabajo de investigación es de tipo documental, cuya base es la integración estructurada y sistemática de la información obtenida en diferentes estudios de investigación publicados en revistas especializadas, el cual se llevara a cabo en dos etapas:

En la primera se llevara a cabo la revisión de artículos sobre “diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal” de las siguientes bases de datos:

1. New England Journal of Medicine
2. Access Medicine
3. MedConsult
4. ScienceDirect
5. Elsevier
6. PubMed

Una vez obtenidos los artículos se procederá a su lectura, concentrando la información relevante para esta investigación en tarjetas de trabajo previamente diseñadas en Microsoft Word Office, en las cuales se redactará la ficha bibliográfica del artículo de investigación, de acuerdo con la técnica de Vancouver, las fichas también contendrán un resumen de la información más relevante al tema de investigación.

En la segunda parte se procederá al cruce de la información contenida en las fichas de trabajo, que permita la redacción del documento final, así como el diseño del algoritmo propuesto.

## UNIVERSO DE TRABAJO

Lo constituyen los artículos publicados sobre el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal de las siguientes bases de datos: New England Journal of Medicine, Medline, MedConsult, ProQuest, Elsevier, PubMed.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

-Los artículos de investigación sobre “Diagnóstico y Tratamiento” En Enfermedad Inflamatoria Intestinal publicados desde el 1 de Enero de 2009 hasta la fecha de redacción de este documento, no mayor al año 2014

-Los documentos de investigación sobre “Manejo farmacológico de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal”

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

-Todos los artículos publicados en los últimos cinco años en las revistas antes mencionadas previos al 1 de Enero de 2009 .

## LÍMITES

-De espacio: lo constituye la biblioteca de la Facultad de Medicina en donde se consultaran las siguientes direcciones de internet, a fin de acceder a las bases de datos.

-De tiempo: Doce semanas a partir de la fecha de aceptación del presente protocolo de investigación, según el siguiente cronograma de actividades:

Actividad	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Recopilación de la información documental	x	x	x	x								
Elaboración de fichas bibliográficas					x	x	x	x				
Redacción del documento final									x	x	x	x

## **IMPLICACIONES ÉTICAS**

Las implicaciones éticas son mínimas, ya que se trata de un trabajo de investigación documental, donde se respetaran los derechos de autor.



## **ORGANIZACIÓN**

La dirección del presente trabajo de investigación es responsabilidad de los Dres. Javier Jaimes García y Marco Antonio Mondragón Chimal, Profesores de la Facultad de Medicina y la ejecución del mismo estará a cargo de la M.P. Mariel Garrido Vázquez.

### **Financiamiento y Presupuesto**

El costo aproximado del presente trabajo es de \$ 9,500.00 y será financiado por el Médico Pasante.

## RESULTADOS

Se revisaron artículos publicados en las bases de datos científicos Medline, MedConsult, ProQuest, Elsevier, PubMed y New England Journal of Medicine, artículos científicos en inglés y en español en relación al diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal de los años 2009 a 2014 de las revistas Medicina clínica (Barcelona), Gastroenterología y Hepatología, Medicine, Revista de Gastroenterología de México, Journal of Crohn's and Colitis, Gastroenterology & Endoscopy News, World Journal of Gastroenterology, Gastroenterology report, Clinical Endoscopy, Revista Colombiana de Gastroenterología, Gastroenterology Research and Practice, International Journal of Inflammation, Seminars in colon and rectal Surgery, Best Practice & Research Clinical Gastroenterology, Inflammatory Bowel Disease Monitor, Gastroenterology Clinics of North America, Biochemia Medica, Revista de investigación Médica Sur México, Pathology Discovery, Digestive and Liver Disease, Current Gastroenterology Reports, Clinical Medicine Insights: Gastroenterology, Biochemical Pharmacology, Medical Clinics of North America, Infectious Disease Clinics of North America, International Journal of Parasitology, Landes Bioscience Journals, Journal of the Korean Society of Coloproctology, Indian Journal of Surgery, The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland, Alimentary Pharmacology & Therapeutics, Nutrition Journal, así mismo se incluyeron seis libros por ser fuente de información básica y fundamental.

Revista Año	2014	2013	2012	2011	2010	2009	Total
Medicina clínica (Barcelona)		X					1
Gastroenterología y Hepatología		X	XX			XXX	6
Medicine			X				1
Gastroenterología de México					X	X	2
Journal of Crohn's and Colitis	X						1
Gastroenterology & Endoscopy News				X		X	2

World Journal of Gastroenterology	X	X	XX	X			5
Gastroenterology report	X						1
Clinical Endoscopy			X				1
Revista Colombiana de Gastroenterología					X		1
Gastroenterology Research and Practice			XX				2
International Journal of Inflammation			X				1
Seminars in colon and rectal Surgery			X				1
Best Practice & Research Clinical Gastroenterology	X						1
Inflammatory Bowel Disease Monitor			X				1
Gastroenterology Clinics of North America					XX	X	3
Biochemia Medica		X					1
Revista de investigación Médica Sur México		X					1
Pathology Discovery		X					1
Digestive and Liver Disease				X			1
Current Gastroenterology Reports					X		1
Clinical Medicine Insights: Gastroenterology			X				1
Biochemical Pharmacology					X		1
Medical Clinics of North America			X				1
Infectious Disease Clinics of North America					X		1
International Journal of Parasitology		X					1
Landes Bioscience						X	1
Journal of the Korean Society of Coloproctology			X				1
Indian Journal of Surgery				X			1
The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland				X			1

Alimentary Pharmacology & Therapeutics						X	1
Nutrition Journal	X						1
TOTAL	5	7	14	5	7	8	46

## **DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

### **ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE: ¿ALGUNA CONEXIÓN?**

Los trastornos funcionales digestivos (TFD) se definen como la presencia de una combinación variable de síntomas gastrointestinales que aparecen de forma crónica o recurrente y que no pueden explicarse por la presencia de alteraciones estructurales o bioquímicas. <sup>41</sup>

El síndrome de intestino irritable (SII) es uno de los trastornos funcionales digestivos más frecuentes y con mayor impacto socioeconómico en el mundo. Su diagnóstico se basa en el cumplimiento de criterios clínicos que han ido modificándose en el tiempo. Los criterios de Roma III son los que están actualmente en vigencia. Algunos de los síntomas del SII son similares a los que tienen los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), lo que puede dificultar o demorar el diagnóstico.

La posible conexión entre SII y EII se puede sustentar en 5 puntos: en primer lugar, ambas enfermedades presentan síntomas semejantes; en segundo lugar con frecuencia los síntomas se solapan en un mismo paciente; en tercer lugar, tienen una agregación familiar común; en cuarto lugar, participan de ciertos factores predisponentes comunes, como el antecedente de una gastroenteritis aguda y en quinto lugar, se demuestran signos microinflamatorios en el intestino de enfermos con SII.

## HALLAZGOS INFLAMATORIOS EN EL SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

Durante años se ha considerado que no había hallazgos inflamatorios en la mucosa intestinal en los pacientes con SII, y que su presencia descartaba por completo el diagnóstico. A su vez, la investigación en la fisiopatología del SII se ha centrado en el estudio de las alteraciones de la motilidad y de la sensibilidad visceral. Así se ha comprobado que el incremento de la percepción a los estímulos generados en la pared gastrointestinal o hipersensibilidad visceral es un mecanismo fisiopatológico fundamental en el SII. Sin embargo en los últimos años, la constatación de que la presencia o actividad de las células inmunitarias en la mucosa de pacientes con SII puede ser diferente a la de los individuos sanos ha llevado a postular que la inflamación de bajo grado o activación inmunitaria juegan un papel patogénico en el SII. Se especula que los cambios microinflamatorios podrían ser el origen de la hipersensibilización de las terminales nerviosas en el tejido intestinal y contribuirían a establecer o perpetuar la hipersensibilidad visceral.

Respecto a este último punto, se ha demostrado un aumento de las células inflamatorias en la mucosa intestinal de pacientes con SII, más concretamente, un aumento de mastocitos en yeyuno y en colon y de linfocitos intraepiteliales de tipo CD3 y de tipo CD25 en colon. Además se ha observado un aumento de mastocitos activados en la proximidad de las terminaciones nerviosas en pacientes con SII, hallazgo correlacionado con la intensidad de los síntomas tanto intestinales como psicológicos.

Por lo anteriormente comentado, es probable que haya algo más que una mera coincidencia de síntomas entre el SII y la EII, quizá se esté ante manifestaciones distintas de un amplio espectro de inflamación en el colon. <sup>42</sup>

## **SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE, DIAGNÓSTICO Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS**

El síndrome del intestino irritable es un trastorno gastrointestinal funcional caracterizado por malestar o dolor abdominal que puede mejorar con la defecación y que se asocia con cambios en el hábito defecatorio o en la forma de las deposiciones, todo ello en ausencia de alteraciones metabólicas o estructurales que justifiquen los síntomas. <sup>43</sup>

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

Existen diferentes manifestaciones clínicas que pueden coexistir o predominar en cada paciente.

- Dolor o malestar abdominal: Es un síntoma exigido como criterio diagnóstico sin el cual no podemos hablar de SII. En la mayoría de los casos se trata de un dolor tipo cólico, de localización variable, y su intensidad suele modificarse con la defecación o la emisión de gases.
- Diarrea: suele ser diurna, generalmente postprandial, semilíquida o líquida, acompañada en muchas ocasiones de urgencia defecatoria, y puede también ser precedida de dolor cólico abdominal. Este tipo de diarrea no se asocia a fiebre, ni rectorragia, aunque puede existir mucorrea.
- Estreñimiento: suele ser de heces duras que se eliminan con esfuerzo defecatorio y que se puede acompañar con mucosidad, sin sangre. Puede acompañarse de distensión abdominal. Es más frecuente en la mujer que en el hombre, al igual que sucede con la mucorrea, distensión abdominal o sensación de evacuación incompleta.
- Otros síntomas digestivos. También es común que estos pacientes refieran síntomas digestivos variados, como la pirosis, náuseas, o bien trastornos funcionales como la dispepsia funcional.
- Manifestaciones extradigestivas: cefalea lumbalgia, insomnio, dolores musculares, disminución de la libido, polaquiuria, halitosis, etc. <sup>43, 44</sup>

El SII puede asociarse a otras enfermedades extradigestivas, de entre las que cabe destacar la fibromialgia, síndrome de fatiga crónica, dolor abdominal pélvico crónico o la disfunción de la articulación temporo-mandibular.

Dependiendo de la sintomatología predominante existen tres formas clínicas: SII con predominio de estreñimiento; SII con predominio de diarrea y SII con alternancia de diarrea y estreñimiento (TABLA 3).<sup>44</sup>

TABLA 3

Subtipos de SII de acuerdo al patrón de las evacuaciones

1. SII con estreñimiento (SII-E): heces sólidas o en escíbalos en  $\geq 25\%$  y heces líquidas o semiformadas en  $< 25\%$  de los movimientos intestinales.
2. SII con diarrea (SII-D): heces líquidas o semiformadas en  $\geq 25\%$  y heces sólidas o en escíbalos en  $< 25\%$  de los movimientos intestinales.
3. SII mixto (SII-M): heces sólidas o en escíbalos  $\geq 25\%$  y líquidas o semiformadas en  $\geq 25\%$  de los movimientos intestinales.
4. SII no clasificable: anormalidad insuficiente de la consistencia de las heces para cumplir criterios con SII-E, SII-D o SII-M.

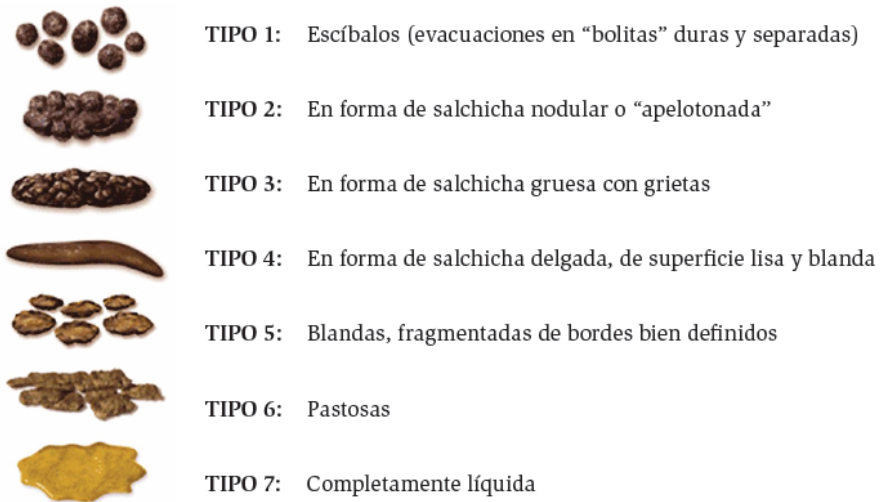
\* El término "SII alternante" (SII-A) se reserva para esos individuos cuyo hábito intestinal varía en el tiempo, por ejemplo, en algunos momentos se clasifican como SII-E y en evaluaciones subsecuentes se clasifican como SII-D y viceversa.

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Se han creado distintos criterios diagnósticos, inicialmente diseñados con fines de investigación, para el SII. Actualmente se usan los criterios Roma III para el diagnóstico de SII, junto con la escala de Bristol (Fig.5), para valoración de las características de evacuaciones<sup>43, 44</sup> (TABLA 4).



En ausencia de síntomas y signos de alarma, el cumplimiento de los criterios diagnósticos es suficiente para establecer el diagnóstico. La realización de exploraciones complementarias en cada paciente vendrá condicionada por la clínica predominante y la presencia de síntomas o signos de alarma. A su vez, las exploraciones complementarias pueden estar justificadas en caso de falta de respuesta al tratamiento.



**Fig. 5. Escala de forma de las evacuaciones de Bristol.** Remes Troche, J.M. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento en gastroenterología del síndrome de intestino irritable. Rev Gastroenterol Mex, Vol. 74, Núm. 1, 2009

Aunque actualmente el diagnóstico se basa en los criterios de Roma III, se recomienda descartar datos de alarma, introducidos por Kruis, entre los cuales se encuentran: aparición de los síntomas después de los 50 años de edad, pérdida de peso no intencional, síntomas nocturnos, antecedentes familiares de cáncer de colon, enfermedad celíaca y enfermedad inflamatoria intestinal, anemia, fiebre y presencia de sangre en las heces, además de otros datos sugestivos de organicidad como asociación con lesiones cutáneas, artritis, linfadenopatías y masa abdominal. 43, 45

TABLA 4

Criterios de Roma III

Dolor o malestar abdominal recurrente durante por lo menos 3 días al mes y en los últimos 3 meses asociado a 2 o más de lo siguiente:

1. Mejoría de síntomas al evacuar intestino.
2. Inicio asociado con un cambio en la frecuencia de las evacuaciones.
3. Inicia asociado con un cambio en la forma (aparición) de las evacuaciones s.

- \* Estos criterios deben cumplirse en los últimos tres meses, con síntomas que iniciaron al menos  $\geq 6$  meses previos al diagnóstico.

## DIAGNÓSTICO Y ESCALAS DE ACTIVIDAD EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Todo paciente con sospecha de EII, debe someterse a una historia clínica completa. La valoración de piel, tegumentos y la búsqueda intencionada de manifestaciones extraintestinales son parte fundamental, así como la exploración abdominal y del área perianal.

Las pruebas sanguíneas son de utilidad en el abordaje diagnóstico, en la evaluación de la biometría hemática completa, es frecuente documentar anemia por deficiencia de hierro, leucocitosis, trombocitosis; los reactantes inflamatorios de fase aguda (velocidad de sedimentación globular, VSG, y proteína C reactiva PCR) son de gran ayuda, debido a que son indicadores de inflamación intestinal activa; sin embargo aun cuando se encuentren en rango normal, no descarta la posibilidad de EII. <sup>46</sup>

Otros marcadores serológicos como albúmina y proteínas totales también son de utilidad en el abordaje inicial, ya que se encuentran generalmente disminuidos por problemas secundarios a malabsorción y pérdidas.

En general se considera difícil el diagnóstico de la EII, debido principalmente a su gran similitud con una gran variedad de enfermedades infecciosas y no infecciosas, por la necesidad de integración de varios aspectos antes de emitir un juicio de diagnóstico definitivo.

Para descartar problemas infecciosos es de gran utilidad la valoración de pruebas en heces para parásitos, bacterias, virus y toxinas (principalmente la toxina de *Clostridium difficile*).

Para descartar problemas no infecciosos, en especial Síndrome de Intestino Irritable, también hoy en día se disponen de pruebas en heces, como es el caso de calprotectina y lactoferrina, las cuales son productos liberados por células polimorfonucleares activas, estas partículas tienen actividad antibiótica y son estables en la luz intestinal por siete días.

Tanto para el diagnóstico de la CUCI como la Enfermedad de Crohn, no existe una prueba diagnóstica definitiva y su diagnóstico se hace con base en el conjunto de cuadro clínico, endoscópico, radiológico, de laboratorio e histológico. En la tabla 5 se muestran las características de las dos principales EII, las cuales son herramientas útiles para el diagnóstico.<sup>46,48</sup>

**TABLA 5**

CLÍNICA	CUCI	ENFERMEDAD DE CROHN
HEMATOQUEZIA	Frecuente	Infrecuente
MOCO O PUS	Frecuente	Infrecuente
AFECCIÓN DEL INTESTINO DELGADO	Raro (ileítis por reflujo)	Frecuente
TRACTO GASTROINTESTINAL SUPERIOR	No	Si
TUMORACIÓN ABDOMINAL	Raro	Ocasional en fosa ilíaca derecha
OBSTRUCCIÓN INTESTINAL	Raro	Común
OBSTRUCCIÓN COLÓNICA	Raro	Común
FÍSTULAS Y ENFERMEDAD PERIANAL	No	Si
<b>PERFIL BIOQUÍMICO</b>		
P-ANCAS	Común	Raro
ANTI-SACCHAROMYCES CEREVISIAE	Raro	Común
<b>PERFIL HISTOLÓGICO</b>		
INFLAMACIÓN MUCOSA TRANSMURAL	No	Si
ALTERACIÓN DE CRIPTAS	Si	Infrecuente
CRIPITIS Y ABSCESO DE CRIPTAS	Si	Si
GRANULOMAS	No	Si; raro en biopsia de mucosa
FISURAS Y LESIONES INTERCALADAS	Raro	Común

## COLITIS ULCERATIVA CRÓNICA IDIOPÁTICA

La CUCI es una enfermedad recidivante, no transmural con afectación colónica exclusiva. La afección ileal es infrecuente; sin embargo, se presenta por reflujo en pacientes con pancolitis. La extensión de la enfermedad puede variar de forma importante, manifestándose como una proctitis ulcerosa, proctosigmoiditis o colitis distal, colitis izquierda y pancolitis.<sup>46</sup> Para establecer el diagnóstico, se deben reunir una serie de criterios, los de Lennard-Jones son los más utilizados, se deben cumplir al menos dos de cuatro, siendo el anatomopatológico el definitivo<sup>47</sup> (TABLA 6).

TABLA 6 CRITERIOS CLÍNICOS DE LENNARD-JONES

Criterios clínicos	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rectorragia</li><li>• Diarrea crónica (aunque en un 10% de los casos puede haber estreñimiento)</li><li>• Dolor abdominal</li><li>• Manifestaciones extraintestinales</li></ul>
Criterios radiológicos	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cambios mucosos: mucosa granular, úlceras espiculares o en botón de camisa, pseudopólipos</li><li>• Cambios del calibre: estrechamiento de la luz (aumento del espacio recto-sacro), acortamiento del colon, pérdida de haustración</li></ul>
Criterios endoscópicos	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mucosa eritematosa, granular, edematosa y/o friable</li><li>• Exudado o ulceraciones</li><li>• Hemorragia al roce o espontánea</li><li>• Pseudopólipos y pólipos</li><li>• Lesiones característicamente continuas y con afectación prácticamente constante de recto</li></ul>
Criterios anatomopatológicos	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mayores: inflamación exclusiva de la mucosa, úlceras superficiales, distorsión de la criptas, microabscesos, depleción de células caliciformes</li><li>• Menores: infiltrado inflamatorio crónico difuso, aumento de la vascularización mucosa, metaplasia de las células de Paneth, atrofia mucosa, hiperplasia linfoide</li></ul>

En la práctica clínica, la actividad y gravedad de la CUCI se evalúa a un mayor o menor grado por los síntomas clínicos, extensión, apariencia endoscópica, histopatología, biomarcadores y calidad de vida. Por tal motivo se han desarrollado distintas escalas para su evaluación objetiva.

Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que los síntomas del paciente no son un indicador confiable de la actividad de la enfermedad, que no siempre existe correlación entre síntomas y grado de inflamación observado en la endoscopia y entre la remisión clínica y la mejoría endoscópica. La endoscopia puede ser de utilidad para clasificar la extensión macroscópica, pero estos datos no necesariamente se correlacionan con el grado de inflamación histológica ya que no siempre hay paralelismo entre alteración histológica y cuadro clínico. Por estas razones la evaluación debe hacerse de manera objetiva y aunque no existe un criterio estandarizado, la gravedad de la enfermedad se puede evaluar mediante algunos índices, criterios o escalas de actividad.<sup>46, 48</sup>

## **CLASIFICACIONES USADAS EN LA COLITIS ULCERATIVA CRÓNICA IDIOPÁTICA**

### **CRITERIOS DE TRUELOVE Y WITTS**

Permiten clasificar la enfermedad en leve, moderada y grave, esta escala fue propuesta en 1955 y fue ampliamente difundida para su uso en la clínica, dada su facilidad de aplicación.<sup>46</sup> (TABLA 7).

**TABLA 7 CRITERIOS DE TRUELOVE Y WITTS**

<b>GRADO DE ACTIVIDAD</b>	<b>LEVE</b>	<b>MODERADA</b>	<b>SEVERA</b>
DEPOSICIONES CON SANGRE/DÍA	<4	5	>6
PULSO/MINUTO	<90	≤90	>90
TEMPERATURA (°C)	<37.5	≤37.8	>37.8
HEMOGLOBINA (g/dl)	>11.5	≥10.5	<10.5
VSG (mm/h)	<20	20-30	>30
PCR (mg/dl)	NORMAL	≤30	>30

## ESCALA DE MONTREAL

Es una escala clínica, basada principalmente en los criterios de Truelove y Witts, con la variabilidad de que en ella se analiza además de la actividad leve, moderada y grave, la extensión y la remisión de la enfermedad<sup>46</sup> (TABLA 8).

### Extensión (E)

- **E1: Proctitis.** el compromiso está limitado al recto (distal a la unión rectosigmoidea). La vía de abordaje idealmente es transanal.
- **E2: Colitis izquierda.** El compromiso inflamatorio está limitado a la porción del colon distal al ángulo esplénico. Su manejo inicial se debe hacer con enemas.
- **E3: Extensa.** El compromiso se extiende proximalmente al ángulo esplénico, incluyendo una pancolitis. El manejo de esta presentación se debe hacer vía oral y/o combinada.

### Severidad (S)

- **S0: Colitis en remisión (Colitis silente):** no hay síntomas de la enfermedad.
- **S1: Colitis leve:** Cuatro o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia, ni aumento VSG.
- **S2: Colitis moderada:** Criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afección sistémica leves.
- **S3: Colitis grave:** Seis o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia, aumento VSG, a menudo con signos de afección (“toxicidad”) sistémica grave. <sup>47</sup>

**TABLA 8. ESCALA DE MONTREAL**

PARÁMETROS	REMISIÓN	ACTIVIDAD LEVE	ACTIVIDAD MODERADA	ACTIVIDAD GRAVE
EVACUACIONES	ASINTOMÁTICO	≤4/DÍA	>4/DÍA	≥6/DÍA
HECES CON SANGRE		PUEDE HABER	PRESENTE	PRESENTE
PULSO	TODO NORMAL	TODO NORMAL	MÍNIMA O SIN SIGNOS DE TOXICIDAD SISTÉMICA	>90 X MIN
TEMPERATURA				>37.5°C
HEMOGLOBINA				<10.5g/dl
VSG				>30mm/h

## ESCALAS ENDOSCÓPICAS

Entre las escalas endoscópicas más utilizadas se encuentran la de Baron, Schroeder y Feagan. (TABLA 9)

**TABLA 9 ESCALAS ENDOSCÓPICAS MÁS USADAS EN ENSAYOS CLÍNICOS**

	0	1	2	3
BARON et al.	Normal: mucosa con ramificación de patrón vascular, no friabilidad	Anormal, pero no hemorrágica; apariencia entre 0 y 2	Moderadamente hemorrágica: sangrado al ligero contacto, pero no sangrado espontáneo	Hemorragia grave: sangrado espontáneo delante del instrumento al inicio del estudio y al ligero contacto
SCHROEDER et al.	Normal	Leve: eritema leve, disminución del patrón vascular, leve friabilidad	Moderado: marcado eritema, patrón vascular ausente, friabilidad y erosiones	Grave: sangrado espontáneo y ulceraciones
FEAGAN et al.	Normal	Mucosa granular: patrón vascular no visible, no friable, hiperemia	Uno, pero con mucosa friable sin sangrado espontáneo	Dos, pero con sangrado espontáneo de la mucosa

## ESCALA DE MAYO

Es una de las más utilizadas actualmente en estudios clínicos controlados, combina variables clínicas y endoscópicas. El Consenso Europeo de EII, postula a

esta escala después de la combinación de Truelove y Witts con rectosigmoidoscopia, para confirmación de la actividad clínica de la enfermedad<sup>46</sup> (TABLA 10).

**TABLA 10 ESCALA DE MAYO**

	0	1	2	3
FRECUENCIA DE LAS EVACUACIONES	NORMAL	1 Ó 2 POR DÍA > DE LO NORMAL	3 A 4 POR DÍA >DE LO NORMAL	5 POR DÍA > DE LO NORMAL
SANGRADO RECTAL	NINGUNO	ESTRÍAS	EVIDENTE	ABUNDANTE
MUCOSA (ENDOSCÓPICA)	NORMAL	LEVE FRIABILIDAD	MODERADA FRIABILIDAD	SANGRADO ESPONTÁNEO
ESTADO GLOBAL SEGÚN EL MÉDICO	NORMAL	LEVE	MODERADO	GRAVE

## **ENFERMEDAD DE CROHN**

La EC, es una patología compleja con múltiples variaciones en su presentación, localización anatómica, curso clínico y respuesta al tratamiento. El diagnóstico de EC no es sencillo, puesto que no existe una prueba o determinación que suponga el patrón de oro. El diagnóstico de enfermedad se establece con una combinación no estrictamente definida de datos clínicos, endoscópicos, radiológicos, histológicos y de hallazgos en pieza quirúrgica.

Tras la sospecha de EC, la realización de una ileocolonoscopy con toma de biopsias es el proceder de elección y para un correcto diagnóstico de la enfermedad se deben tomar al menos 2 biopsias de 5 áreas (recto, colon descendente, colon transverso, colon ascendente e íleon). Con independencia del resultado de la ileocolonoscopy, es necesario realizar el estudio completo del intestino delgado. Para la confirmación diagnóstica de la EC sigue siendo válida la utilización de los denominados criterios de Lennard-Jones<sup>46, 50, 51</sup> (TABLA 11).



Para minimizar los efectos de la EC, los médicos deben evaluar con precisión la actividad y presentación de la enfermedad, así como la terapéutica más adecuada para cada caso. Este enfoque puede dar lugar a diferentes soluciones para distintos pacientes con presentaciones idénticas. <sup>49</sup>

Algunos sistemas de clasificación han sido propuestos para estratificar la enfermedad. El enfoque diagnóstico, terapéutico y de pronóstico de la EC se debe basar en los segmentos intestinales comprometidos, la severidad en la afectación de estos y la actividad inflamatoria del paciente.

Debido a la gran heterogeneidad de las manifestaciones de la enfermedad de Crohn, la mayoría de las pruebas disponibles muestran escasa correlación y por el momento no hay ninguna prueba que se considere el estándar de oro.

**TABLA 11 CRITERIOS DE LENNARD-JONES**

	Clinica o endoscopia	Radiología	Biopsia	Muestra quirúrgica
Lesión digestiva alta	+	+	+	+
Lesión anal	+		+	+
Distribución segmentaria	+	+	+	+
Lesión transmural				
Fisura		+		+
Absceso	+	+		+
Fístula	+	+		+
Estenosis	+	+		+
Hallazgos histológicos				
Úlcera			+	+
Agregados linfoides			+	+
Granulomas			+	+

Se considera "enfermedad de Crohn definida" cuando concurre la presencia de granulomas en el estudio histológico junto a otro criterio o, en ausencia de granulomas, existencia de 3 criterios. Se define la enfermedad como "probable" con 2 criterios en ausencia de granulomas.

## CLASIFICACIONES USADAS EN LA ENFERMEDAD DE CROHN

### CDAI

El índice de actividad de la enfermedad de Crohn (CDAI) fue uno de los primeros instrumentos desarrollados para valorar la actividad de la enfermedad, ha sido una de las escalas más utilizadas e incluso algunos la consideran como el estándar, sus principales limitaciones son: que no es aplicable en pacientes: pediátricos, en aquellos con enfermedad estenosante o fistulizante, en pacientes tratados quirúrgicamente o con ileostomía.

Incluye ocho variables, siete de ellas clínicas y sólo un parámetro analítico. La puntuación de esta escala varía de 0 a 600, donde <150 se considera como enfermedad inactiva, de 150 a 219 equivale a actividad leve, de 220 a 450 se refiere a actividad moderada y >450 indica enfermedad grave<sup>46, 50</sup> (TABLA 12).

### CLASIFICACIÓN DE MONTREAL

Es una de las más utilizadas, tiene en cuenta tres categorías, se basa principalmente en la edad de inicio, la localización anatómica y el comportamiento de la enfermedad. Esta clasificación es la recomendada por la Organización Mundial de Gastroenterología. Sus tres categorías no son necesariamente independientes y además, el patrón evolutivo no es estable en el tiempo. Así, a mayor tiempo de evolución de la enfermedad mayor probabilidad de que un patrón inflamatorio evolucione a un patrón estenosante y/o fistulizante.

A cualquiera de las anteriores categorías se le añade la letra “p” si además se asocia a enfermedad perianal<sup>46, 51</sup> (TABLA 13).

**TABLA 12 INDICE DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD DE CROHN**

VARIABLES	MULTIPLICACIÓN
No. DE EVACUACIONES LÍQUIDAS POR DÍA (DURANTE 7 DÍAS)	X2
DOLOR ABDOMINAL CON SUMA DIARIA X 7 DÍAS (0=NINGUNO, 1=LEVE; 2=MODERADA; 3=GRAVE)	X5
CONDICIÓN GENERAL CON SUMA DIARIA X 7 DÍAS (0=NORMAL, 1=LIGERAMENTE MAL; 2=ESCASA; 3=MUY ESCASA; 4= TERRIBLE)	X7
No. DE COMPLICACIONES (ARTRITIS O ARTRALGIAS, IRITIS O UVEÍTIS; ERITEMA NODOSO O PIODERMA GANGRENOSO; FISURA O FÍSTULA, ABSCESO PERIANAL; OTRAS FISURAS O FIEBRE)	X20
USO DE DIFENOXILATO O LOPERAMIDA (NO=0; SI=1)	X30
TUMORACIÓN ABDOMINAL (0=NO; 2=CUESTIONABLE; 5=DEFINITIVO)	X10
HEMATÓCRITO	X6
PESO CORPORAL (1-PESO/PESO ESTÁNDAR) 100	X1

### ESCALA DE VAN HESS

En ella se emplean datos clínicos y de laboratorio, con el objetivo del monitoreo de la enfermedad. Es similar al CDAI y sus limitaciones son que no se puede aplicar en pacientes pediátricos, ni enfermedad fistulizante o estenosante y no es exclusiva de la enfermedad de Crohn<sup>46, 51</sup> (TABLA 14).

**TABLA 13 CLASIFICACIÓN DE MONTREAL**

EDAD DEL DIAGNÓSTICO	A1: Menor de 16 años
	A2: Entre 17 y 40 años
	A3: Mayor de 40
LOCALIZACIÓN	L1: Íleon
	L2: colon
	L3: Íleon y colon
	L4: Digestivo superior aislado
COMPORTAMIENTO	B1: No estenosante, ni penetrante (inflamatorio)
	B2: Estenosante
	B3: Penetrante (Fistulizante)
	P: Enfermedad perineal

**TABLA 14**

ESCALA DE VAN HESS
X1: ALBÚMINA SÉRICA (g/dl)
X2: VSG (mm/L/h)
X3: PESO (Kg) X 10/ALTURA (cm)
X4: TUMORACIÓN ABDOMINAL (no tumoración= 1; dudoso= 2; diámetro <6cm= 3; diámetro de 6 a 12cm= 4; diámetro >12cm= 5)
X5: GÉNERO (M=1; F=2)
X6: TEMPERATURA PROMEDIO DURANTE SIETE DÍAS
X7: CONSISTENCIAS DE EVACUACIONES (BIEN FORMADA=1; BLANDA=2; ACUOSA=3)
X8: RESECCIÓN INTESTINAL (NO=1; SI=2)
X9: LESIONES EXTRAINTESTINALES
Los valores de X1 – X9, son sustituidos en la siguiente ecuación: $-209 - 5.48(X1) + 0.29(X2) - 0.22(X3) + 7.38 (X4) - 12.3(X5) + 16.4(X6) + 8.46(X7) - 9.17(X8) + 10.7 (X9)$ . Valores <100= inactivo; 100 a 150= actividad leve; 150 a 210= actividad moderada; >210 actividad grave.

## ÍNDICES ENDOSCÓPICOS

Se construyeron para predecir los cambios en la mucosa sugestivos de inflamación activa. Su papel en la práctica clínica es incierto, debido a la baja correlación con la actividad clínica de la enfermedad. La escala endoscópica de Rutgeerst es la única que ha mostrado un grado razonable de predicción de recurrencia de enfermedad; sin embargo no es útil para valorar el grado de actividad<sup>46, 51</sup>(TABLA 15).

**TABLA 15**

ÍNDICE ENDOSCÓPICO DE RUTGEERST PARA LA CUANTIFICACIÓN DE LA RECURRENCIA EN LA VERTIENTE ILEAL DE LA ANASTOMOSIS TRAS UNA RESECCIÓN ILEOCÓLICA	
GRADO	HALLAZGO ENDOSCÓPICO
0	Sin lesiones
1	<5 aftas
2	>5 aftas o lesiones ulceradas a menos de 1cm de la anastomosis
3	Ileítis aftosa difusa en mucosa inflamada
4	Úlceras, nódulos o estenosis

En conclusión tenemos que los índices de actividad clínica, constituyen herramientas importantes para la valoración de la actividad de la EII; tienen la ventaja de evitar procedimientos invasivos, los cuales se sabe no están exentos de complicaciones, como en el caso de la colonoscopia.

No obstante su correlación con la actividad endoscópica es baja, de tal forma que las recomendaciones actuales consisten en realizar combinaciones de índices.

## **CARACTERÍSTICAS MORFOLÓGICAS DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

En el diagnóstico diferencial entre CUCI, Enfermedad de Crohn y otras formas de colitis es muy importante contar con información clínica, de laboratorio, radiológica y endoscópica. Aunque la correlación es indispensable, el diagnóstico definitivo es morfológico mediante biopsia.<sup>46</sup>

En estas patologías, la endoscopia juega un papel vital en el diagnóstico inicial, diagnóstico diferencial, control de la enfermedad y vigilancia de displasias.<sup>52</sup>

## **COLITIS ULCERATIVA CRÓNICA IDIOPÁTICA**

Es una forma de enfermedad inflamatoria intestinal confinada al colon, la afección del íleon terminal se observa en alrededor de 15% de las pancolitis, en términos generales en las pancolitis se afecta mucho más el colon izquierdo que el derecho, a tal grado que si la afección del colon derecho es mayor o si no hay afección rectal, el diagnóstico de CUCI casi puede excluirse.

Macroscópicamente en la CUCI, las lesiones son continuas a partir del recto, sin áreas sanas, en lesiones tempranas se observa edema, eritema, pérdida del patrón vascular normal, friabilidad de la mucosa, sangrado por traumas mínimos, ulceración superficial, en las formas graves la mucosa se hace granular y

hemorrágica, se erosiona y muestra un exudado de aspecto purulento, con sangrado espontáneo. Por otro lado en etapas crónicas la mucosa se observa atrófica y se pueden desarrollar lesiones polipoides secundarias a la regeneración mucosa. La distribución de la inflamación puede cambiar con el tiempo, lo usual es que se extienda de manera proximal a lo largo de los años (Fig. 6)

Es importante que el endoscopista tome biopsias tanto de las zonas ulceradas como de las no ulceradas, ya que estas últimas pueden mostrar daño microscópico que apoye el diagnóstico.

Microscópicamente la afección se limita a la mucosa con implicación leve de la submucosa. Las capas musculares y serosas no se afectan. Las alteraciones son de dos tipos: cambios en el epitelio glandular e inflamación aguda y crónica. A nivel del epitelio glandular se observa destrucción del epitelio superficial, con formación de úlceras cubiertas por tejido de granulación, necrosis y leucocitos polimorfonucleares, las glándulas se hacen tortuosas, se ramifican y adoptan formas diversas, hay desembocadura de más de una de ellas en cada cuello glandular (Fig. 7).

En etapas tardías puede haber formaciones polipoides, en específico, pseudopólipos hiperplásicos. El tipo de infiltrado es agudo y crónico, limitado a la lámina propia, aunque a veces rebasa la muscular de la mucosa, consiste en cúmulos de leucocitos polimorfonucleares en los bordes de las zonas ulceradas, cuando se encuentran en las criptas, se les denomina microabscesos; por otro lado el infiltrado inflamatorio crónico lo constituyen los linfocitos y células plasmáticas (Fig. 8).<sup>46, 53, 54</sup>

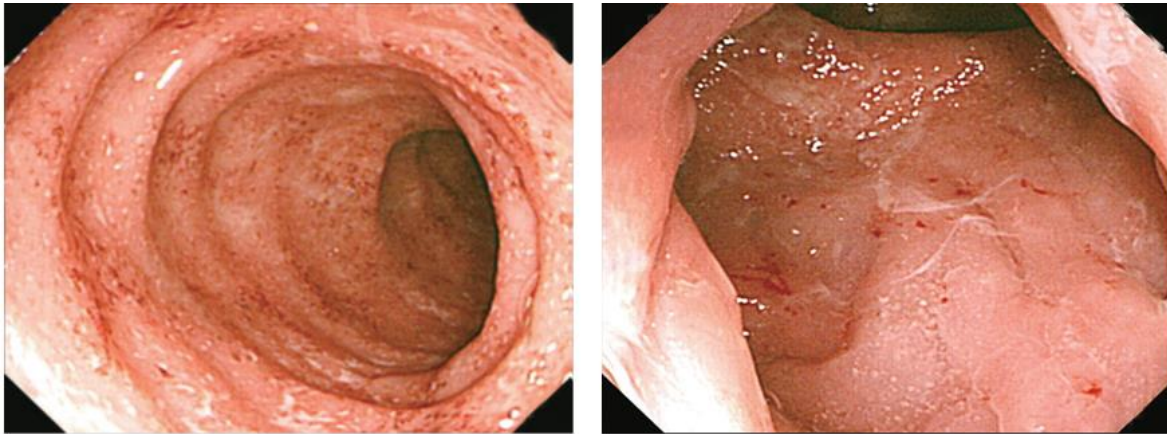


Fig. 6 Aspecto macroscópico por colonoscopia en la CUCI. Se observa eritema, edema, aspecto granular y friabilidad de la mucosa. Jung, S.A. Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease: What Is the Role of Colonoscopy? Clin Endosc 2012;45:254-262

## FORMAS ESPECIALES DE CUCI

**CUCI FULMINANTE:** es una forma grave de CUCI, se caracteriza por diarrea y hemorragia masivas, sin respuesta al tratamiento médico, por lo que la cirugía es obligada. Se presenta en alrededor de 8 a 15% de los casos de CUCI. Macroscópicamente se observan lesiones ulceradas y hemorrágicas extensas, separadas de pseudopólipos, microscópicamente además de los datos de CUCI convencional, se observa necrosis, hemorragia e inflamación intensa ocasionalmente afección de la submucosa e incluso muscular, sin que sea transmural.

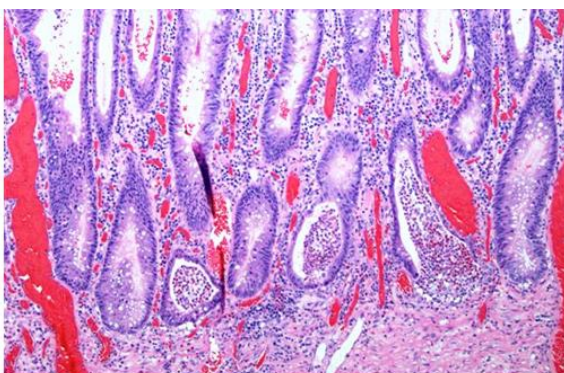


Fig. 7 Cambios arquitectónicos crónicos en la colitis ulcerosa (CU). Se observa ramificación de la cripta, irregularidad de su tamaño y forma, con un aumento en las células inflamatorias crónicas en la lámina propia. Geboes, K. Histopathology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. DIAGNOSIS: A CLINICIAN'S PERSPECTIVE. Chapter 18. Section III. 2010.

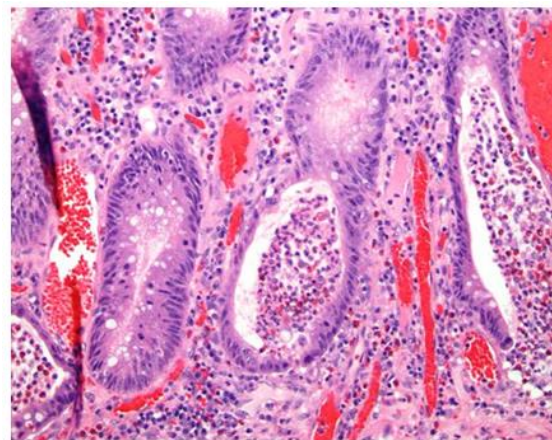


Fig. 8 Microabsceso cóptico. Geboes, K. Histopathology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. DIAGNOSIS: A CLINICIAN'S PERSPECTIVE. Chapter 18. Section III. 2010.

## CUCI SECUNDARIAMENTE INFECTADA

No existen alteraciones específicas que permitan asegurar que sobre la CUCI hay infección agregada, a menos que se identifique el microorganismo causante en los cortes histológicos. Cuando hay sospecha de infección es necesario cultivar la biopsia.

## CUCI ASOCIADA A INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS

Esta asociación es más frecuente en pacientes con CUCI refractaria al tratamiento, en las zonas ulceradas se observan células agrandadas, con inclusiones eosinofílicas intranucleares, rodeadas de un halo claro (ojos de lechuga) y pequeñas inclusiones citoplásmicas.

## CUCI CON ESTENOSIS

Dado que en esta enfermedad las capas musculares y la serosa no se afectan, las estenosis intestinales ocurren en menos del 5% de los casos; cuando se presentan debe investigarse el desarrollo de un adenocarcinoma. En los casos benignos la estenosis es secundaria a hiperplasia de la muscular de la mucosa y fibrosis de la submucosa.

## CUCI EN REMISIÓN

En las fases de remisión de la enfermedad, los PMN desaparecen, las células se reepitelizan y el infiltrado mononuclear disminuye, la biopsia puede ser casi normal.

## CUCI CON PÓLIPOS

Una alteración común en la CUCI son las lesiones polipoides, lo más frecuente es que la mucosa vecina a las zonas ulceradas regenere de manera exagerada y de lugar a lesiones de mucosa hiperplásica con infiltrado inflamatorio en la lámina propia. Se acepta que estas lesiones no tienen potencialidad maligna, en ocasiones estas lesiones tapizan toda la mucosa y pueden llegar a confundirse con síndromes de poliposis múltiple.



Tras la realización del mapeo del colon, el endoscopista debe enviar los fragmentos por separado, para realizar diagnóstico histológico, de cada segmento del colon. Además de establecer el diagnóstico de CUCI, es importante señalar: si la enfermedad está activa o en remisión, si hay atrofia, displasia, cambios consecutivos al tratamiento o si hay adenocarcinoma. <sup>46, 52, 53, 54</sup>

## ENFERMEDAD DE CROHN

Puede afectar cualquier sitio del tubo digestivo, desde la boca hasta el ano, e incluso puede encontrarse en sitios fuera del tubo digestivo. Al inicio de la enfermedad 40% de los pacientes tienen afectada la región ileocecal, 30% tienen afección del intestino delgado y 25% presentan enfermedad colónica. La afección del tubo digestivo proximal es poco frecuente, mientras que la afección anal, caracterizada por fisuras, fístulas, abscesos y estenosis es frecuente. Cuando la EC se localiza en colon el principal diagnóstico diferencial es con CUCI.<sup>46, 51</sup>

Macroscópicamente el tejido adiposo de la serosa se encuentra firmemente adherido. Al cortarlo, la pared se encuentra engrosada, debido a la fibrosis (Fig. 9). En la mucosa lesionada a diferencia de la CUCI, hay alternancia de áreas sanas y enfermas. Las úlceras pequeñas son aftosas (Fig. 10) y las de mayor tamaño lineales, serpiginosas y confluentes, la delimitación con la mucosa normal es abrupta (Fig. 11) por lo que es usual observar un aspecto de empedrado (Fig.12).

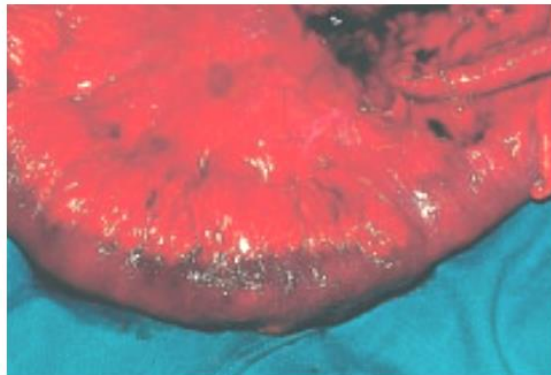


Fig. 9. Enfermedad de Crohn. Intestino delgado: Se observa característicamente crecimiento excesivo de la grasa mesentérica. Geboes. K. Histopathology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. DIAGNOSIS: A CLINICIAN'S PERSPECTIVE. Chapter 18. Section III. 2010.



Fig. 10. Úlceras aftosas en Enfermedad de Crohn. Jung, S.A. Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease: What Is the Role of Colonoscopy? Clin Endosc 2012;45:254-262

Microscópicamente la lesión más temprana es una úlcera amplia, rodeada por infiltrado linfoide abundante, ésta úlcera coalesce formando úlceras longitudinales clásicas; la mucosa adyacente muestra poca inflamación aguda, pero abundante infiltrado linfoide con formación de folículos.

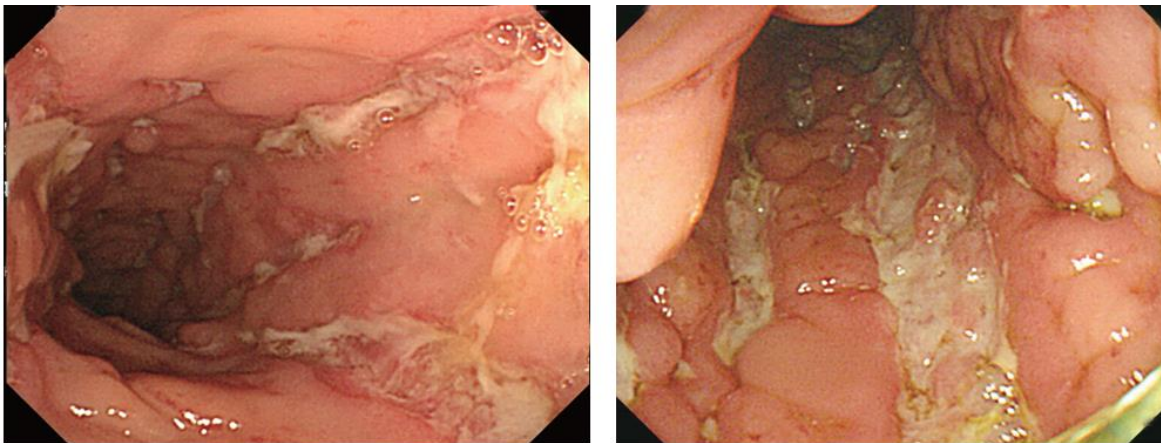


Fig. 11. Úlceras lineales en Enfermedad de Crohn. Jung, S.A. Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease: What Is the Role of Colonoscopy? Clin Endosc 2012;45:254-262

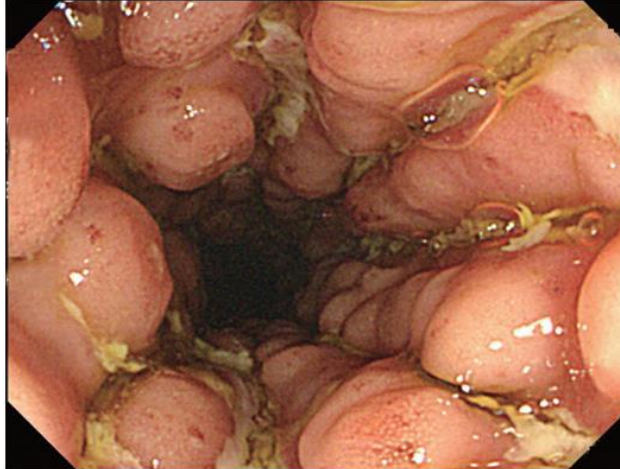


Fig. 12. Aspecto empedrado en Enfermedad de Crohn.  
Jung, S.A. Differential Diagnosis of Inflammatory Bowel Disease: What Is the Role of Colonoscopy? Clin Endosc 2012;45:254-262

Uno de los criterios más importantes es la presencia de granulomas epitelioides, se identifican en 10% de las biopsias, estos están constituidos por cúmulos pequeños de histiocitos epitelioides, habitualmente sin necrosis, con células gigantes multinucleadas aisladas (Fig. 13). También puede observarse la presencia de fisuras lineales bordeadas de tejido necrótico. Otro dato de utilidad es la metaplasia de glándulas pilóricas. <sup>46, 51, 53, 54</sup>

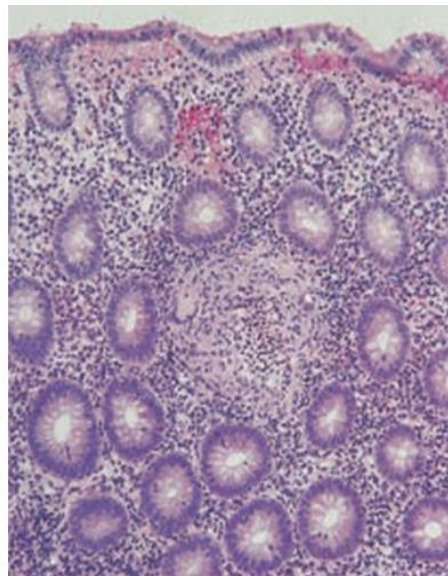


Fig. 13 Enfermedad de Crohn. Biopsia de Recto: se observa un granuloma epitelioides .  
Geboes K. Histopathology of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. DIAGNOSIS: A CLINICIAN'S PERSPECTIVE. Chapter 18. Section III. 2010.

El diagnóstico diferencial de la CUCI y la Enfermedad de Crohn, puede resumirse de la siguiente manera (Tabla16).

**TABLA 16 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE CUCI Y CROHN**

DATOS MORFOLÓGICOS	CUCI	CROHN
AFECCIÓN MUCOSA	Difusa	Segmentaria
AFECCIÓN MAYOR	Colon izquierdo	Colon derecho
AFECCIÓN EN PROFUNDIDAD	Mucosa y submucosa	Transmural
DESORGANIZACIÓN DE LA MUCOSA	Acentuada	Leve
PRODUCCIÓN DE MOCO	Disminuida o ausente	Normal o disminuida
POLIMORFONUCLEARES	Abundantes	Escasos
AGREGADOS LINFOIDES	Raros	Comunes
SEUDOPÓLIPOS	Frecuentes	Raros
DISPLASIA Y ADENOCARCINOMA	Poco frecuentes	Raros
EDEMA	Leve	Acentuado
GRANULOMAS	Ausentes	Presentes
ABSCEOS DE CRIPTA	Frecuentes	Ausentes
METAPLASIA PILÓRICA	Ausente	Raros
FIBROSIS SUBMUCOSA	Ausente o leve	Presente e intensa
HIPERPLASIA DE NERVIOS	Ausente	Presente

## IMAGENOLOGÍA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

### ESTUDIOS BARITADOS

#### COLON POR ENEMA DE DOBLE CONTRASTE

Puede diferenciar la enfermedad de Crohn de la CUCI entre 90 y 95% de los casos. En la CUCI pueden identificarse lesiones displásicas. La ventaja del colon por enema sobre la colonoscopia, es que permite evaluar la profundidad de las úlceras, la presencia de fístulas y las lesiones en un sitio no explorado por el colonoscopio. Los hallazgos en CUCI se encuentran más fácilmente en colon



ascendente, transverso y descendente y con mayor dificultad en recto y sigmoides<sup>46, 55</sup> (Figura 14).

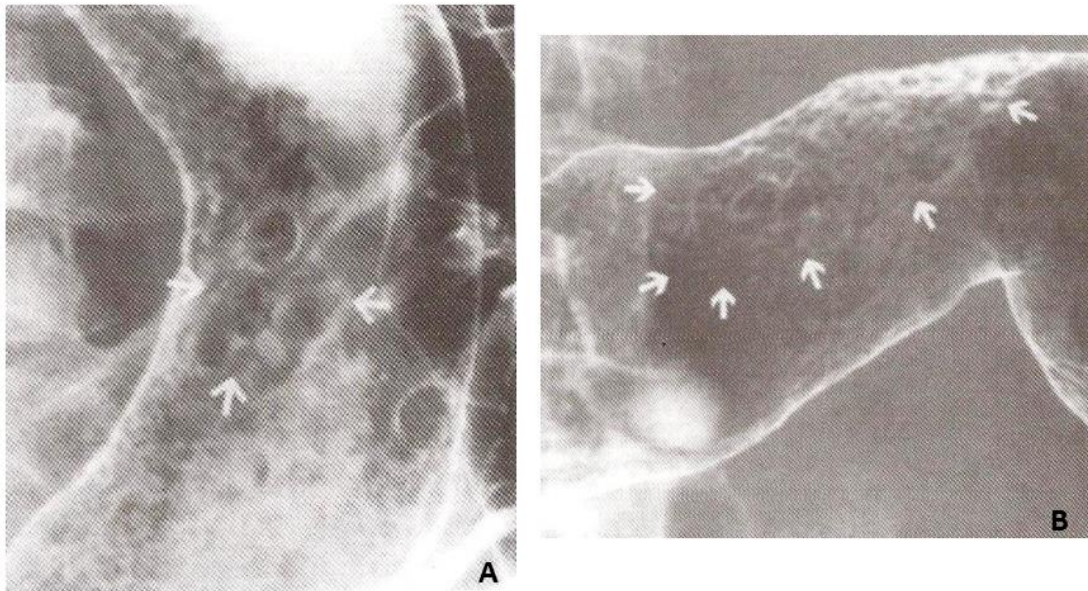


Fig. 14. Colon por enema de doble contraste. A. Colon descendente con zona focal de alteración de la mucosa de tipo nodular. B. colon transverso con zona de alteración de la mucosa de tipo multinodular. Yamamoto Furusho, J. K. Enfermedad inflamatoria intestinal, aspectos básicos y clínicos. Ed. Afil; 2010.

## TRÁNSITO INTESTINAL

Valora el paso del material baritado desde el esófago hasta su llegada al colon, por medio de placas radiográficas que se obtienen de manera seriada. Es un método accesible, fácil de realizar con adecuada tolerancia por parte del paciente y capaz de valorar las alteraciones gastroduodenales ya que evalúa la movilidad y la distensión de las asas intestinales y utiliza una dosis baja de radiación para el paciente. Aunque por otro lado existe un riesgo de infravalorar la alteración intestinal cuando las asas se encuentran superpuestas. <sup>46</sup>

## ENTEROCLISIS

La enteroclisis convencional se lleva a cabo generalmente de acuerdo con la técnica establecida por Herlinger. Se coloca una sonda nasointestinal, la cual se sitúa más allá de la unión duodenoyeyunal bajo guía fluoroscópica. Se administra una cantidad estándar de bario (300 ml) y solución de metilcelulosa al 0,5% (1,500

ml) y el aire, lo cual se infunde a través del tubo nasointestinal. El estudio tiene la ventaja de que existe un óptimo control en la administración de los materiales y las imágenes de doble contraste que se obtienen permiten la evaluación del intestino delgado, especialmente del íleon terminal. Los hallazgos radiológicos comprenden el engrosamiento irregular y la distorsión de las válvulas conniventes, adherencias o bucles separados a causa de engrosamiento de la pared y la infiltración inflamatoria mesentérica (Figura 15).

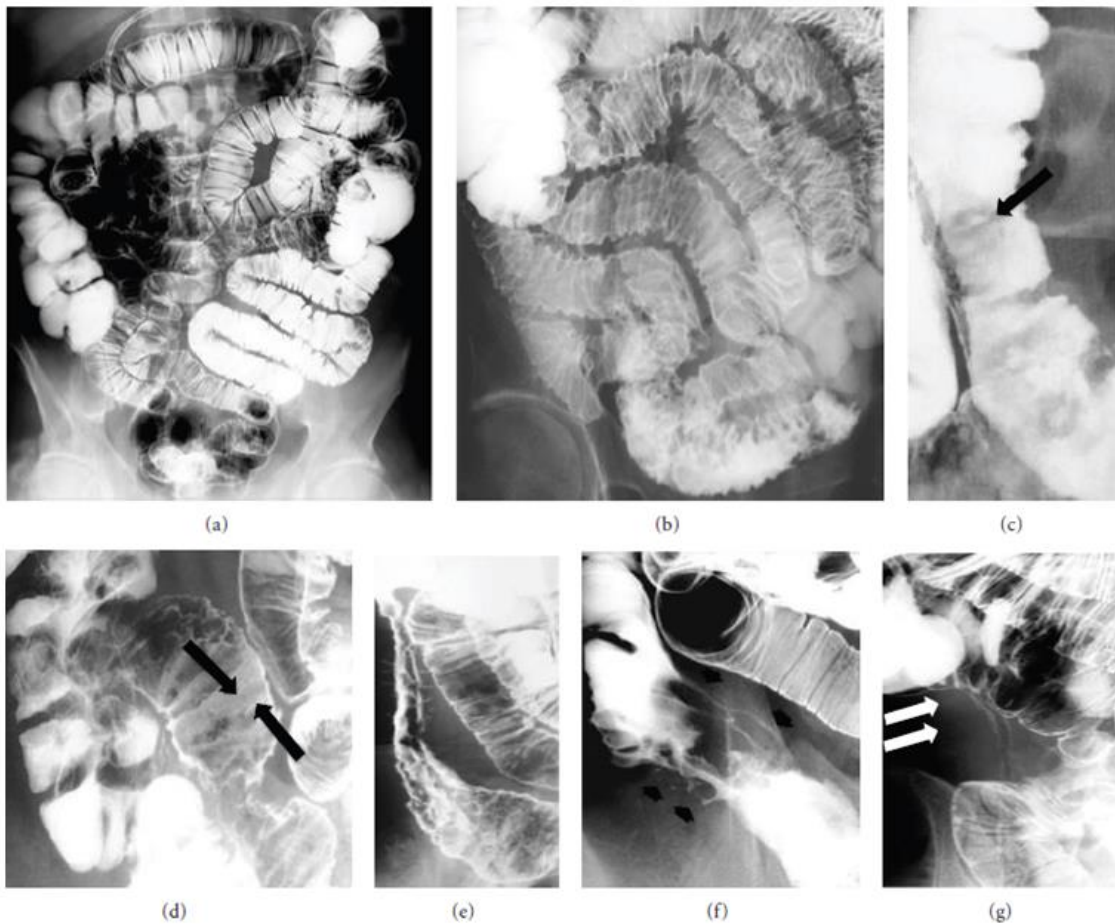


Fig. 15. Enteroclisia convencional. (a) Vista panorámica. (b) Engrosamiento leve de la pared en el íleon (c) Lesiones aftoides dispersas (flecha) (d) Úlceras de la mucosa (flechas) (e) Típico llenado empedrado con defectos y ulceración(f) Fístula (flechas) (g) Zona de estenosis (flechas). Gatta, G. et al. Crohn's Disease Imaging: A Review. Gastroenterology Research and Practice Volume 2012, 1-16.

Las desventajas consisten en que no es un método muy disponible, utiliza mayor radiación para el paciente, la sensación de intubación es desagradable, por lo cual muchas veces requiere sedación, no es capaz de valorar el tracto gastroduodenal

y requiere la experiencia de un radiólogo especializado en este tipo de procedimientos. Además de que actualmente la cápsula endoscópica y la enteroscopia de doble balón la han desplazado en la práctica clínica. Sin embargo la enteroclisis con bario puede ser una prueba adicional en un pequeño número de pacientes con alta sospecha clínica pero un estudio de Tomografía Computada negativo. <sup>46, 55</sup>

## ULTRASONIDO

Es un método no invasivo y de menor costo que el resto de los estudios de imagen. Los hallazgos radiológicos consisten en valorar el grosor de la pared intestinal, el patrón de vascularidad, detección de pequeñas fístulas intestinales, estenosis, presencia de líquido abdominal, abscesos y las adenomegalias mesentéricas.

La ecografía tiene la desventaja de ser difícil de realizar en pacientes con sobrepeso o afectados por meteorismo severo y no permite a los operadores detectar lesiones intramurales superficiales. Sin embargo al ser un estudio fácilmente reproducible y de bajo costo, es de gran utilidad en el seguimiento de los pacientes, particularmente en aquellos con enfermedad de Crohn. <sup>46, 55, 56</sup>

## ENTEROGRAFÍA POR TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA MULTIDECTOR (E-TCMD)

Se introdujo como un método alternativo de formación de imágenes para superar las deficiencias individuales de la Tomografía Computada y la enteroclisis convencional, con la finalidad de combinar las ventajas de ambos procedimientos en una sola técnica. La E-TCMD ha sido descrita como altamente precisa en la observación de alteraciones murales y manifestaciones extraluminales de la EII, incluyendo abscesos. Este procedimiento se puede realizar mediante el uso de material de contraste enteral positivo, sin material de contraste por vía intravenosa o material de contraste enteral neutro con material de contraste por vía

intravenosa. La E-TCMD ha sido aceptada universalmente como primario en la evaluación de pacientes con sospecha de enfermedad colónica, con las ventajas de que es accesible y fácil de realizar; demuestra la pared colónica, los tejidos pericolónicos y las estructuras adyacentes; ayuda a valorar los procesos inflamatorios, diagnostica y etapifica las neoplasias colónicas. Usualmente no detecta cambios tempranos y superficiales en la mucosa.

Los medios de contraste orales más utilizados son el agua, la solución de metilcelulosa o de glicopolietileno y las suspensiones de bario de baja densidad.

La modalidad multidetector realiza cortes finos de 0.625 a 1.25mm con diferentes planos de adquisición.

Normalmente el grosor del intestino delgado es  $<3\text{mm}$ , en el colon distendido con aire o agua, es de 1 a 2mm y en el colon colapsado es de 3 a 4mm. El diámetro transversal del ciego es de hasta 9cm y el del colon transversal de 6cm.

El hallazgo radiológico más sensible para detectar los cambios inflamatorios de la enfermedad es el reforzamiento mural. El engrosamiento mural es un hallazgo menos sensible, el grosor de la pared puede oscilar entre 5 y 10mm, pero puede llegar hasta 20mm. El engrosamiento de la pared en la CUCI es de aproximadamente 7.8mm y de 11mm en la enfermedad de Crohn.

El “signo del halo” o de tiro al blanco es un hallazgo encontrado con frecuencia, representa cambios en la densidad de la capa intermedia (submucosa); la presencia de densidad intermedia es de origen edematoso y representa enfermedad aguda. La baja densidad es originada por infiltración grasa; se le denomina signo del halo con grasa y representa enfermedad crónica.

Los hallazgos más específicos para detectar los cambios inflamatorios de la enfermedad son el “signo del peine o cepillo” debido a hipervascularidad del mesenterio, con tortuosidad y dilatación de los vasos rectos, y el aumento de la densidad de la grasa perivisceral (Figura 16).



Se pueden encontrar ganglios linfáticos mesentéricos de 3 a 8mm, pero si éstos son de 10mm o mayores se debe hacer el diagnóstico diferencial con linfoma o carcinoma. También se pueden valorar las complicaciones más frecuentes de la enfermedad de Crohn, como los abscesos, las fístulas, tractos sinuosos y la enfermedad perianal, y de la CUCI, como la dilatación por megacolon tóxico, la perforación, la neumatosis y la trombosis séptica. Así mismo las manifestaciones sistémicas como esteatosis hepática, nefrolitiasis, colelitiasis, sacroileítis e hidronefrosis. En los pacientes con pancolitis y CUCI de larga evolución, se incrementa el riesgo de cáncer de colon, el cual se puede observar en la imagen como mordida de manzana o como lesión en placa<sup>46, 55, 57</sup>

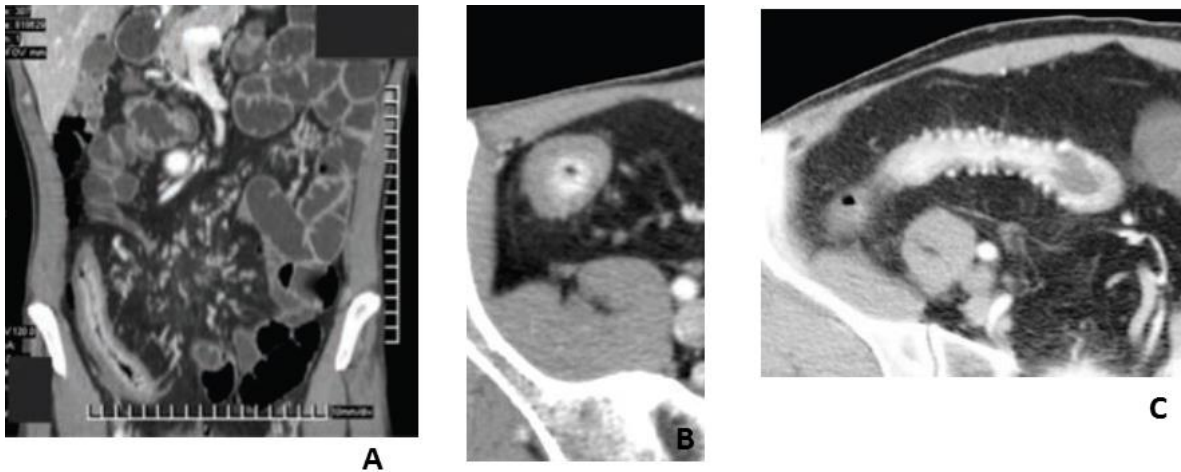


Fig. 16. E-TCMD. A. Reforzamiento mural. B. Signo del halo. C. Signo del cepillo. D. Gatta, G. et al. Crohn's Disease Imaging: A Review. Gastroenterology Research and Practice Volume 2012, 1-16.

## IMAGEN POR RESONANCIA MAGNÉTICA

Tiene varias ventajas sobre la Tomografía Computarizada, como el hecho de que no produce radiación ionizante (considerando que los pacientes con frecuencia son jóvenes y requieren numerosos estudios de control para valorar la evolución de la enfermedad), brinda un buen contraste de los tejidos, lo que permite detectar fácilmente los cambios inflamatorios y su duración aproximada es de 30 minutos.

Se utiliza contraste superparamagnético negativo oral (de 600 a 900ml de una suspensión de silicón recubierto de partículas de óxido ferroso).

En este estudio se valora la localización y extensión de la lesión, el número y grado de estenosis, el máximo grosor y la señal de la pared.

El grosor normal de la pared se considera  $<4\text{mm}$ , moderado de  $4\text{-}7\text{mm}$  y engrosamiento marcado cuando es  $>7\text{mm}$ .

La secuencia T2 es 95% efectiva para detectar lesiones desde el yeyuno hasta el recto, para detectar lesiones ileales la sensibilidad es de 98% y especificidad de 78%; para estenosis la sensibilidad y especificidad son de 83% y 100% y para fístulas de 71% y 100% respectivamente.

Por otro lado la secuencia T1 tiene una efectividad de 90 a 97% para detectar lesiones desde yeyuno hasta el recto, para estenosis una sensibilidad y especificidad de 66% y 100% y para fístulas de 67% y 100% respectivamente<sup>46,55, 57,58</sup> (Figura 17).

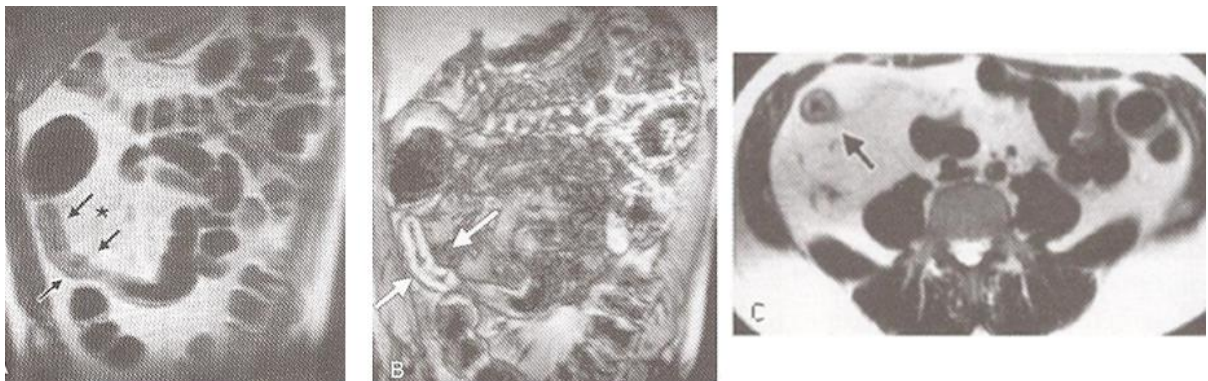


Fig. 17 Imágenes de Resonancia Magnética en un paciente con enfermedad de Crohn. A. Secuencia T2 en plano coronal después de la ingestión de contraste oral negativo; el asa anastomótica muestra engrosamiento de la pared y disminución del lumen (flechas negras), también se observa proliferación del tejido fibroadiposo mesentérico(\*). B Secuencia T1 con contraste, donde se observa el reforzamiento de la pared (flechas blancas) C. Secuencia T2 en corte transversal donde se demuestra el engrosamiento de la pared (flecha). Yamamoto Furusho, J. K. Enfermedad inflamatoria intestinal, aspectos básicos y clínicos. Ed. Alfil; 2010.

## GAMMAGRAFÍA

La gammagrafía con leucocitos marcados con Tecnecio 99 DMSA, puede identificar la ubicación de la inflamación así como su nivel de actividad, éste radiofármaco es el más sensible y específico para el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal; su mecanismo de acción se debe a la infiltración leucocitaria en el espacio intersticial de la pared intestinal, causado por un aumento de la permeabilidad capilar.

Cuenta con un gran número de ventajas, por ejemplo, su alta sensibilidad y especificidad del 92% y 86% respectivamente, baja invasividad, la posibilidad de realizar el examen incluso en la fase aguda de la enfermedad o sin la limpieza y preparación previa del intestino, la oportunidad adicional de evaluar la gravedad del proceso y la multifocalidad al mismo tiempo, así como la buena tolerancia por parte del paciente.

Por otro lado parte de sus desventajas son que no permite diferenciar qué tipo de enfermedad inflamatoria es la que está afectando al paciente, tampoco permite detectar lesiones de muy baja actividad, estenosis, fístulas y lesiones malignas, además es un estudio de alto costo, implica mayor radiación y se requiere de tiempo para marcar las células in vitro; se sabe que estructuras anatómicas como el hígado y la vejiga pueden sobreponerse a la visualización adecuada del ángulo hepático del colon y el sigmoides, por lo que este estudio constituye una segunda opción y puede ser utilizado como complementario a la colonoscopia, de igual forma en casos donde los datos clínicos y tomográficos no sean del todo concluyentes o durante el seguimiento de un programa terapéutico (Figura 18).<sup>46,</sup>

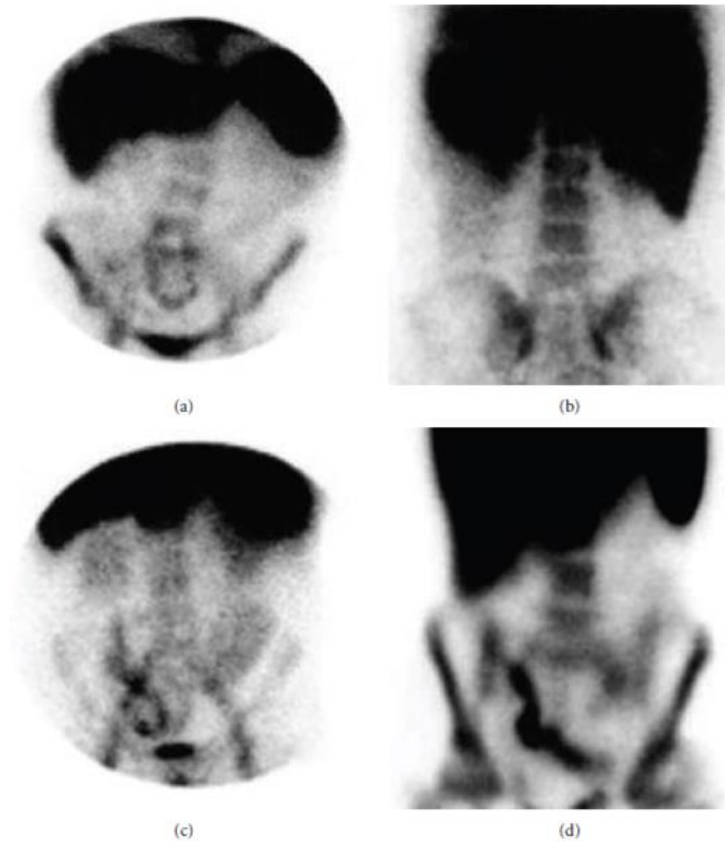


Fig. 18 Gammagrafía con leucocitos marcados con Tc99-DMSA. (a) Sin actividad inflamatoria; (b) la actividad inflamatoria leve; (c) actividad inflamatoria moderada; (d) actividad inflamatoria severa. D. Gatta, G. et al. Crohn's Disease Imaging: A Review. Gastroenterology Research and Practice Volume 2012, 1-16.

## CÁPSULA ENDOSCÓPICA

La enfermedad de Crohn es una patología inflamatoria crónica que se caracteriza por inflamación transmural de la pared intestinal. Puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal, aunque con mayor frecuencia involucra la región ileocólica. Existe un subconjunto de pacientes en los que la inflamación es proximal al íleon distal, en ellos la evaluación diagnóstica puede ser todo un reto con ileocolonoscopia tradicional. Los recientes avances en proyección de imagen del intestino delgado como la enterografía por Tomografía Computarizada y enterografía por Resonancia Magnética han hecho más fácil la evaluación del intestino delgado en casos de enfermedad de Crohn aislada. Sin embargo estas

técnicas radiológicas no permiten la visualización directa de la mucosa del intestino y por lo tanto lesiones inflamatorias superficiales pueden perderse de vista. Vale la pena mencionar que la importancia clínica de estas lesiones no siempre es clara, pero puede ser una manifestación precoz de la enfermedad de Crohn una vez que otras causas se han excluido y la cronicidad se ha documentado. Existen múltiples áreas en las cuales la cápsula endoscópica resulta de utilidad: en la evaluación de la enfermedad y su actividad, en recurrencias postoperatorias, en la valoración de la cicatrización mucosa y respuesta a medicamentos.

En cuanto a sus riesgos potenciales, cabe destacar la retención del dispositivo, en especial en aquellos pacientes con enfermedad de Crohn ya establecida, dado el riesgo de presentar zonas de estenosis. La principal limitación de la cápsula es que no puede realizarse toma de biopsia durante su tránsito por el tracto gastrointestinal (Figura 19).<sup>55, 59, 60</sup>

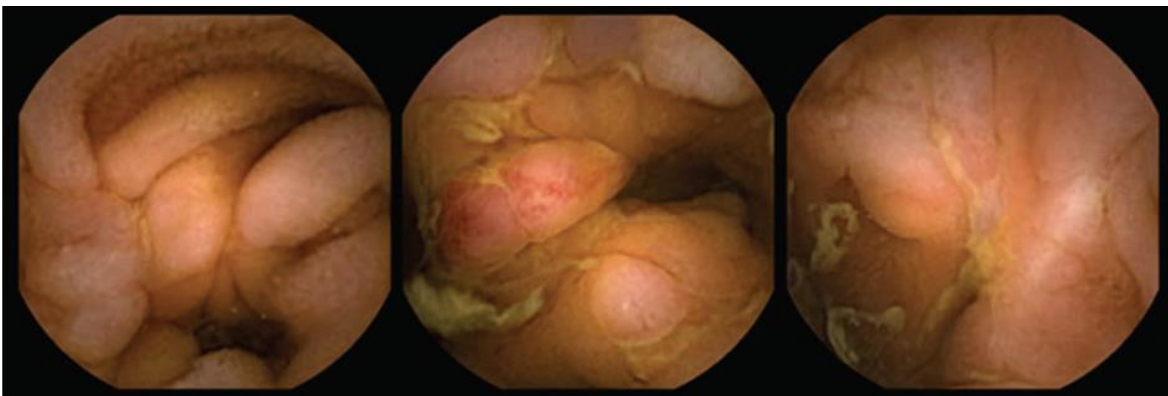


Fig. 19 Enfermedad de Crohn localizada a intestino delgado, imágenes obtenidas por cápsula endoscópica, se observan múltiples úlceras en yeyuno e íleon así como alteraciones en la cicatrización de las mismas. Albert, J.G. Small Bowel Imaging in Managing Crohn's Disease Patients. Gastroenterology Research and Practice. 2012; 1-7

## ENTEROSCOPIA DE DOBLE BALÓN

El sistema de endoscopia con doble balón fue utilizado por primera vez para un estudio del intestino delgado por parte del Dr. Yamamoto. Este procedimiento permite la observación directa de todo el intestino delgado en 86% de los casos,

usualmente al combinar un abordaje anterógrado y otro retrógrado. La ventaja sobre la cápsula endoscópica es que permite efectuar la biopsia y efectuar la terapéutica. La cápsula endoscópica y la enteroscopia de doble balón se consideran complementarias en la evaluación de las lesiones del intestino delgado, también tiene un papel en el monitoreo de la curación de las lesiones del intestino, después de la terapia médica. La complicación principal ha sido la perforación en hasta 2% de los casos.<sup>46</sup>

## **MARCADORES SEROLÓGICOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Existe una creciente evidencia de la asociación de marcadores serológicos con el comportamiento y el fenotipo de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Los anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) y los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo de patrón perinuclear (p-ANCA) son los marcadores mejor estudiados en la EII.

Más que de forma independiente, la combinación de los resultados de estos anticuerpos permite una mejor diferenciación entre la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática, donde el fenotipo ASCA+/p-ANCA- es característico de la enfermedad de Crohn, mientras que el ASCA-/p-ANCA+ es característico de la CUCI.

Los marcadores serológicos soportan el diagnóstico de un tipo específico de EII, pero no son lo suficientemente sensibles o específicos para ser de utilidad como pruebas de escrutinio o para uso clínico rutinario.

### **ANTICUERPOS ANTICITOPLASMA DEL NEUTRÓFILO (ANCA)**

Se encuentran presentes en una amplia variedad de enfermedades autoinmunitarias, diversos estudios poblacionales muestran que se encuentran presentes en 44 a 64% de los pacientes con CUCI y en un 10-14% en EC.

### ANTICUERPOS ANTI-SACCHAROMYCES CEREVISIAE (ASCA)

La presencia de los ASCA IgA o IgG, es significativamente más frecuente en la EC (hasta en un 49%), que en los pacientes con CUCI donde se presentan hasta en un 5%. Recientes estudios muestran que los ASCA están asociados con una mayor gravedad del curso clínico, sugerida por la presencia de complicaciones como abscesos perianales, fisura anal, fístula perianal e inicio temprano de la enfermedad.

### ANTICUERPOS CONTRA LA PORINA TIPO C DE LA MEMBRANA EXTERNA DE LA E. COLI (Anti-OmpC)

Los anti-OmpC están presentes entre el 31 y 55% de los pacientes con EC, 24% de los pacientes con CUCI y en 20% de los controles sanos, constituyen una herramienta más para la diferenciación en EC y CUCI.

En pacientes con EC han mostrado una correlación con la progresión, una larga duración de la enfermedad, afección ileal y con fenotipo no inflamatorio.

### ANTICUERPOS CONTRA LA SECUENCIA I2 ASOCIADA CON PSEUDOMONAS FLUORESCENS (Anti-I2)

Los anti-I2 están presentes en 50% de los pacientes con EC, su utilidad radica en ayudar a diferenciar entre EC y CUCI. Su utilidad incrementa si el resultado es combinado con el de otros anticuerpos.

Se asocian con el fenotipo fibroestenotante, larga duración de la enfermedad, requerimiento de cirugía de intestino delgado y buena respuesta a la cirugía de derivación colónica. Estos anticuerpos parecen predecir un desarrollo más rápido de complicaciones de la EC, lo cual sugiere que la presencia y la magnitud de la respuesta inmunitaria contra antígenos microbianos, se asocian significativamente con fenotipos más agresivos de la enfermedad.

Como se ha mencionado con anterioridad, el enfoque actual de diagnóstico se basa en clínica, endoscopía, hallazgos histológicos, criterios radiológicos y

bioquímicos, los cuales en su conjunto proporcionan un diagnóstico fiable en la mayoría de los casos de EII.

Sin embargo, hay ciertos casos en los que se presenta una superposición significativa en los resultados de las pruebas de diagnóstico convencionales, con lo que la diferenciación entre las dos formas principales de EII se vuelve difícil. Es este punto en particular, donde las pruebas serológicas tiene el mayor beneficio. Debido a su falta de sensibilidad, los marcadores serológicos no son aconsejables para su uso en el diagnóstico de la EII, sino más bien en la diferenciación de la EC y la CUCI.

En el momento actual, no existe suficiente evidencia de la utilidad de los marcadores serológicos en el seguimiento del tratamiento de los pacientes con EII. <sup>46, 61, 62</sup>

## **CALPROTECTINA FECAL EN EL DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDADES INFLAMATORIAS**

El diagnóstico de las enfermedades del intestino resulta un desafío para los clínicos. La sospecha de una enfermedad orgánica intestinal motiva, generalmente la práctica de la colonoscopia diagnóstica. Sin embargo la colonoscopia dirigida por signos y síntomas puede implicar un elevado porcentaje de colonoscopias normales.

La calprotectina fecal (CF) es una proteína con propiedades antimicrobianas que constituye el 60% del total de las proteínas citosólicas de los granulocitos. Su presencia en heces es directamente proporcional a la actividad de los neutrófilos en la luz intestinal, marcador de actividad en la EII. Esta proteína es estable en heces a temperatura ambiente hasta por una semana, lo que facilita su uso.

Un problema muy frecuente para los clínicos, es diferenciar un SII de una EII. Ello adquiere una magnitud considerable en el ámbito de atención primaria ya que



hasta un 10-20% de la población puede tener un SII y los síntomas pueden ser indistinguibles (dolor abdominal y diarrea) de una EII. Por otro lado diferenciarlos puede ser muy costoso e invasivo, con un elevado porcentaje de exploraciones normales.

La calprotectina fecal puede resultar útil para discriminar ambas entidades ya que los pacientes con EII presentan niveles superiores de CF que aquellos con SII. La CF parece ser una excelente prueba diagnóstica para la selección de aquellos pacientes con sospecha de EII que deben ser investigados.

Una situación que merece especial consideración es la evaluación de síntomas digestivos en niños, en los que evitar una colonoscopia es particularmente deseable. En pacientes pediátricos con dolor abdominal recurrente y cambios en el hábito deposicional, una CF elevada está estrechamente asociada con la EII y por lo tanto su empleo sistemático en la evaluación inicial de estos niños podría mejorar la derivación a las unidades de endoscopia.

A pesar de ello la determinación de CF no forma parte de las guías de práctica clínica. Para que pueda trasladarse a la vida real son necesarios estudios multicéntricos con gran volumen de pacientes en el ámbito de la atención primaria, para conocer su precisión diagnóstica y el punto de corte más adecuado que seleccione a los pacientes que deben ser evaluados a otros niveles de atención especializada para descartar una EII. <sup>46, 63, 64</sup>

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN COLITIS ULCERATIVA CRÓNICA IDIOPÁTICA**

Una amplia variedad de enfermedades tanto inflamatorias como no inflamatorias del colon pueden imitar la CUCI, por tanto necesitan ser consideradas para establecer un diagnóstico correcto. Este diagnóstico diferencial puede agruparse en tres grandes grupos: enfermedad de Crohn, causas infecciosas y causas no infecciosas.

## ENFERMEDAD DE CROHN

Debe ser excluida en aquellos pacientes en quienes se diagnostica CUCI, con ayuda de estudios colonoscópicos y toma de biopsias. La presencia de lesiones aisladas o granulomas apoyan el diagnóstico de enfermedad de Crohn, así como otras características descritas con anterioridad. No es inusual hallar pacientes con Enfermedad de Crohn ileal que al mismo tiempo presentan síntomas de proctitis, en ellos es difícil la diferenciación entre estas dos enfermedades inflamatorias, por lo que los estudios adicionales son esenciales para su diferenciación.

## PATOLOGÍAS INFECCIOSAS

Los organismos más comunes causantes de colitis son: Salmonella, Shigella y Campylobacter. Los pacientes con colitis infecciosa generalmente tienen una presentación mucho más aguda de los síntomas que aquellos con CUCI, el dolor abdominal es un síntoma predominante y pueden referir síndrome diarreico en uno o más de sus contactos. La apariencia sigmoidoscópica de las colitis infecciosas puede llegar a ser indistinguible de la de aquellos con CUCI, pero los datos histopatológicos son de suma utilidad para la diferenciación de un proceso agudo de uno crónico, por ejemplo en procesos virales pueden observarse cuerpos de inclusión. En el caso de infecciones bacterianas, pueden hallarse inclusive los microorganismos causantes. La infección por E. coli O157:H7 en particular en niños o en ancianos, causa diarrea sanguinolenta que puede asociarse con síndrome hemolítico urémico o púrpura trombocitopénica trombótica; dado que el diagnóstico definitivo requiere de un medio especial de cultivo, no se realiza de manera rutinaria, debe existir una fuerte sospecha clínica para solicitarse.

Las infecciones por Yersinia pueden causar, enteritis, enterocolitis o colitis y pueden incluso transcurrir meses antes de su resolución espontánea, el diagnóstico se hace mediante cultivo de heces o por titulación alta de anticuerpos en suero.

Otras bacterias poco comunes causante de colitis son la Aeromona hydrophila y la Listeria monocytogenes, su adquisición se debe por lo regular al consumo de agua contaminada y leche no pasteurizada, respectivamente.

El antecedente de uso de antibióticos, puede sugerir colitis pseudomembranosa por *Clostridium difficile*, en pacientes ya diagnosticados con CUCI, esta infección es una de las más comunes en este tipo de pacientes, ocurre incluso en ausencia de toma de antibióticos especialmente en personas de edad avanzada, consumidores crónicos de bomba de protones o en quienes se les ha colocado una sonda postpilórica.

Es importante descartar la infección por *Clostridium difficile* en pacientes hospitalizados que no responden de manera adecuada a terapia médica o en quienes repentinamente se pierde la respuesta inicial al tratamiento. Otro dato de utilidad es que los pacientes con *C. difficile* se presentan con diarrea acuosa y generalmente sin sangrado rectal, característicamente en la colonoscopia se observan pseudomembranas. Si no se trata, esta infección puede causar una colitis severa y progresar a megacolon tóxico y perforación intestinal. Estudios dirigidos a la búsqueda de la toxina contra *C. difficile*, son necesarios para excluir incluso la sobreposición de la infección en pacientes con CUCI.

En pacientes residentes de áreas endémicas, debe considerarse la existencia de infecciones por parásitos. La colitis amebiana tiende a tener un curso mucho más prolongado comparado con otras colitis de tipo bacteriano, pero la colitis amebiana no es una causa de colitis crónica. La colitis por *Schistosoma mansoni* involucra al recto, es crónica, difusa y con presencia de pseudopólipos. El hallazgo de huevos en la submucosa hace el diagnóstico definitivo.

Otras infecciones causantes de diarrea sanguinolenta incluyen las infecciones por oportunistas en pacientes inmunosuprimidos. El Citomegalovirus (CMV) ha sido reportado en pacientes con CUCI, por lo general de larga evolución que han sido tratados con glucocorticoides o inmunosupresores; el diagnóstico de la infección por CMV debe considerarse siempre que un paciente bajo terapia inmunosupresora o esteroidea no responda como se esperaba o si pierde la respuesta al tratamiento. La colitis por CMV a menudo produce dolor abdominal

importante, diarrea con sangre y por colonoscopia se observan úlceras discretas pero profundas o puede manifestarse como inflamación difusa y semeja la CUCI.

Debido a que la presentación clínica de la colitis por CMV puede ser indistinguible de un brote de CUCI, se necesita un alto índice de sospecha para hacer el diagnóstico. Las biopsias endoscópicas deben obtenerse tanto de la úlcera como de la mucosa adyacente; el examen histológico cuidadoso con búsqueda intencionada de células gigantes con cuerpos de inclusión intranucleares es importante para confirmar el diagnóstico.

Otros patógenos a considerar, son el complejo *Mycobacterium avium*, estos agentes causan generalmente lesiones en parches en lugar de inflamación difusa. Como causas de proctitis se encuentran enfermedades de transmisión sexual, incluyendo la *N. Gonorrhoeae*, la *Chlamydia T.* y el linfogranuloma venéreo, que por lo general no causan diarrea y se asocian con grandes volúmenes de pus acuoso, especialmente la gonorrea. Estos diagnósticos se sospechan clínicamente y se confirman por cultivo, así como por el aspecto histológico de las muestras de biopsias rectales.

## OTRAS CAUSAS

Las causas no infecciosas de colitis que deben considerarse en el diagnóstico diferencial de la UC incluyen diverticulitis, la isquemia, la radiación, la colitis colágena, colitis linfocítica y colitis inducida por fármacos. La diverticulitis y colitis isquémica suele estar presente de forma aguda o (menos comúnmente) subaguda, pero en la mayoría de las colitis no infecciosas su presentación se pueden extender durante varios meses. La diverticulitis aguda, se presenta con mayor frecuencia en el colon sigmoide y no involucra el recto, cuando la inflamación se extiende hasta el recto, tiende a ser irregular e implica sólo el recto superior. Bajo esta visión, es más probable que sea confundida con la enfermedad de Crohn que con la CUCI. La colitis isquémica por su parte, por lo general ocurre en los ancianos. La distribución clásica es de involucro segmentario en las áreas

correspondientes al ángulo esplénico o colon sigmoides. La colitis por radiación generalmente se presenta en pacientes que han recibido radioterapia para el útero, cuello uterino o cáncer de próstata. La ubicación de la enfermedad depende de los sitios radiados pero normalmente implica el recto y colon sigmoides. El inicio de los síntomas a menudo se corresponde temporalmente con la radioterapia, pero puede desarrollarse incluso años después.

La colitis microscópica, incluyendo la linfocítica y la colitis colágena, se manifiestan con diarrea y debe distinguirse fácilmente de la CUCI por la falta de sangrado rectal, el aspecto endoscópico es normal, y la histopatología es característica de cada una.

En todo paciente, la historia de uso crónico de medicamentos debe ser tomada en cuenta, los AINES, el oro y penicilamina entre muchos otros fármacos pueden inducir la inflamación del colon. Los pacientes con CUCI se pueden presentar con síntomas similares a los del SII, especialmente diarrea, dolor abdominal, fatiga y una falta de bienestar general. La falta de sangrado y de marcadores inflamatorios por laboratorio, así como un aspecto endoscópico e histológico normal, ayuda a distinguir el SII de la CUCI activa. Los pacientes con CUCI también pueden presentarse con síntomas que imitan neoplasias colónicas, al síndrome de úlcera rectal solitaria, enfermedad diverticular y diarrea facticia; estos diagnósticos no producen inflamación difusa en el colon y por lo tanto, deben distinguirse fácilmente de la CUCI en la colonoscopia.

## **DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL EN LA ENFERMEDAD DE CROHN**

El establecimiento del diagnóstico de la enfermedad de Crohn por lo general es sencillo una vez que se piensa en él. Sin embargo, un gran número de diagnósticos alternativos puede ser considerado durante las diversas etapas de la evaluación de un paciente con sospecha de EC. Existen numerosos informes de enfermedades erróneamente diagnosticadas como EC y por otro lado de enfermedad de Crohn diagnosticada como otras enfermedades. Esto puede ser

atribuido a las diversas presentaciones de la enfermedad de Crohn, debido a la amplia variedad de presentaciones por las distintas distribuciones anatómicas de la enfermedad, los diferentes grados de inflamación y la presencia de complicaciones intestinales y/o de manifestaciones extraintestinales.

Existe un gran número de situaciones clínicas en las que la enfermedad de Crohn debe entrar en el diagnóstico diferencial, incluyendo la diarrea o dolor abdominal, especialmente cuando se localiza en el cuadrante inferior derecho, si existe evidencia de inflamación intestinal en los estudios radiológicos o endoscópicos, tras el descubrimiento de una estenosis intestinal o fístula que surge desde el intestino o evidencia de inflamación o granulomas en la histología intestinal.

Dado que una de las localizaciones más frecuentes de la enfermedad de Crohn es ileal, clásicamente al pensar en ileítis, se piensa de manera casi inmediata en EC. Sin embargo existe un sinnúmero de enfermedades que pueden asociarse a ileítis. Estas incluyen enfermedades infecciosas, espondiloartropatías, vasculitis, isquemia, neoplasias, asociada a fármacos, enteritis eosinofílica, sarcoidosis, amiloidosis, entre otras patologías.

El diagnóstico de la causa específica de la ileítis es de suma importancia debido a que un diagnóstico equivocado puede resultar en demoras o errores en el manejo del paciente. A continuación se describen algunas de estas entidades.

## ILEÍTIS INFECCIOSAS

### YERSINIA ENTEROCOLITICA Y YERSINIA PSEUDOTUBERCULOSIS

Se adquieren por la ingestión de alimentos contaminados. Con menos frecuencia, la adquisición se produce por el contacto con animales salvajes o domésticos infectados. La enterocolitis es la manifestación clínica más frecuente y se caracteriza por diarrea, fiebre de bajo grado y dolor abdominal que dura entre 1 a 3 semanas, de un 15% a 40% de los pacientes presentan vómito. Las Infecciones

severas por *Yersinia* pueden causar perforación ileal y sangrado rectal. Otras manifestaciones incluyen poliartritis reactiva y la septicemia con complicaciones metastásicas. Este organismo tiene la habilidad de penetrar la mucosa e invadir el tejido linfoide intestinal subyacente, principalmente las placas de Peyer. El diagnóstico se realiza mediante coprocultivo. A diferencia de la EC, la formación de fístulas y estenosis fibrótica no se observa. Las características endoscópicas de *Yersinia* incluyen lesiones aftoides redondeadas ubicadas en el ciego y el íleon terminal o ulceraciones ovals elevadas. Las úlceras son en su mayoría uniformes en tamaño y forma, en contraste con la EC. La *Yersinia* también puede producir Adenitis mesentérica con ileítis terminal, que imita un cuadro de apendicitis aguda, esto ocurre con mayor frecuencia en los niños y adultos mayores. La presentación es de dolor en el cuadrante inferior derecho, con fiebre, la diarrea si se presenta es leve o está ausente. Los síntomas pueden conducir a una apendicectomía innecesaria; El examen ecográfico o la TAC pueden proporcionar pistas para el diagnóstico: se observa engrosamiento de la pared de la mucosa intestinal con ganglios linfáticos mesentéricos agrandados.

## SALMONELLA

La infección se produce después de la ingestión de productos contaminados de origen animal (por ejemplo, huevos, productos lácteos, aves o carne) o por la exposición a animales exóticos. Las Infecciones por *Salmonella* más frecuentemente causan gastroenteritis aguda autolimitada, pero pueden causar bacteriemia, infecciones vasculares y/o estado de portador crónico. Debido a que la *Salmonella* puede afectar los ganglios linfáticos mesentéricos regionales, puede ocurrir adenitis e ileítis terminal, simulando una apendicitis aguda; para el diagnóstico la biopsia es útil, muestra ileítis aguda. El diagnóstico definitivo de *Salmonella* se basa en el cultivo.

## CLOSTRIDIUM DIFFICILE

Generalmente causa colitis asociada a antibióticos. Se ha reportado infección ileal por *C. difficile* causada por la cepa hipervirulenta BI/NAP1/027. La cual puede

ocurrir después de una colectomía se presenta con febrícula, dolor pélvico o abdominal, y aumento del gasto por ileostomía. El diagnóstico es mediante la visualización de pseudomembranas y/o estudios de heces que muestran las toxinas producidas por este organismo.

## MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS

La tuberculosis extrapulmonar (TBE) representa alrededor del 20% de los casos en pacientes inmunocompetentes y el 50% de los casos en personas con VIH; la TB intestinal (TBI) es la sexta forma más prevalente de la TBE. La TBI se desarrolla con mayor frecuencia después de la ingestión de esputo infectado en los casos de TB pulmonar activa. Antes de la instauración de terapias efectivas, hasta el 70% de los casos de tuberculosis desarrollaba ITB a través de esta ruta. Otras rutas incluyen la diseminación hematógena o diseminación contigua de los órganos adyacentes. El área ileocecal y yeyunoileal son los sitios más comúnmente implicados debido a las altas densidades de los agregados linfoides y estasis fisiológica. La región ileocecal está involucrada en cerca de 90% de los casos de TBI. Las lesiones intestinales pueden ser ulcerosas (la más común), hipertrófica o ulcerohipertrófica y fibrosa. Con la inflamación crónica, la pared ileal puede volverse estenótica o puede formar masas (tuberculomas) que conducen a la obstrucción intestinal o perforación. Los síntomas incluyen fiebre, diaforesis nocturna, dolor abdominal, masa palpable, alteración de los hábitos intestinales y/o sangrado. Debido a que los síntomas son inespecíficos y alrededor del 70% de los casos de las TBI tienen una radiografía de tórax normal, los médicos deben tener un alto índice de sospecha para su diagnóstico.

Finalmente lo más importante a considerar en el diagnóstico diferencial de la EC es que debe enfocarse en la presentación de acuerdo con la localización anatómica de los hallazgos.<sup>46, 65-67</sup>



## TRATAMIENTO CONVENCIONAL DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

El objetivo de la terapia médica es reducir la inflamación y posteriormente inducir y mantener la remisión clínica. Los medicamentos usados para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal incluyen las categorías de: 5 aminosalicilatos (5-ASA), antibióticos, corticosteroides, inmunomoduladores y biológicos (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol y natalizumab). La terapia médica específica se selecciona en base a la ubicación, extensión y la gravedad de la enfermedad.<sup>46</sup>

Además de conocer las categorías farmacológicas, es importante entender ciertos términos de uso habitual en la literatura médica de la EII.

*Remisión:* es la resolución completa de los síntomas, acompañados de cicatrización mucosa.

*Respuesta:* mejoría significativa de la situación clínica y/o endoscópica, sin alcanzar la remisión.

*Recidiva:* nuevo brote en un paciente con EII establecida tras haberse producido anteriormente una remisión, bien espontáneamente o tras el tratamiento médico.

*Corticodependencia:* imposibilidad de disminuir la dosis de corticoides por debajo de 10mg/día de prednisona (o equivalente) tras tres meses de inicio de tratamiento corticoideo o recidiva dentro de los primeros 3 meses de haber suspendido los corticoides.

*Corticorresistencia:* situación de actividad clínica a pesar de tratamiento durante 4 semanas con dosis plenas (0.75mg/Kg/día de prednisona o 1mg/kg/día de prednisona o equivalente). Esta definición es muy controvertida, de hecho en el contexto de un brote grave la mayoría de los clínicos definirían la Corticorresistencia como falta de respuesta tras la administración de corticoides a dosis plena por vía intravenosa durante 7 días.<sup>47</sup>

## 5-AMINOSALICILATOS (5-ASA)

Son una clase de fármacos que se ha recomendado como de primera línea en el tratamiento de pacientes con CUCI leve a moderada. Han sido útiles para la inducción y mantenimiento de la remisión clínica. Desde el descubrimiento de la Sulfasalazina, han surgido varias formulaciones de 5-ASA, con distintas formas de administración, todo ello encaminado hacia una mínima absorción sistémica y a una concentración local máxima. La Sulfasalazina, Mesalazina, Olsalazina y Balsalazida son los fármacos representativos de éste grupo.

Las tasas de respuesta de 50-75% de los pacientes con actividad leve y moderada se consiguen en las primeras cuatro a ocho semanas. Se recomienda utilizar de 3 a 4.5g/día de Sulfasalazina, Olsalazina 1.5 a 2g/día y de 2.4 a 4.8g/día de Mesalazina.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Su eficacia es debida a sus propiedades anti-inflamatorias. El fármaco bloquea a la Interleucina-1 y al factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). El medicamento inhibe la unión de TNF- $\alpha$  a su receptor, evitando la consiguiente cascada de señalización. Este proceso inhibitorio conduce a una regulación a la baja del factor nuclear-kB, el cual ha sido detectado en la mucosa inflamada, en la enfermedad inflamatoria intestinal. Se han propuesto hipótesis de que los 5-ASA también estimulan receptores activadores-proliferadores de peroxisomas en las células epiteliales del colon, los cuales están implicados en el control de la inflamación, la proliferación celular, la apoptosis y la función metabólica. El fármaco también inhibe la vía de la ciclooxigenasa, que conduce a la inhibición de la prostaglandina E2 en el intestino inflamado. Además dado que bloquean la vía de la lipooxigenasa, inhiben la producción de leucotrienos. Los 5-ASA también puede actuar como un eliminador de radicales libres y por lo tanto tener propiedades antioxidantes.

Los efectos adversos ocurren entre un 10-45% de los casos e incluyen cefalea, náuseas, epigastralgia, diarrea y menos común pancreatitis, agranulocitosis, alveolitis y Síndrome de Stevens-Johnson.<sup>68, 69, 70</sup>

## CORTICOSTEROIDES

Son hormonas endógenas producidas a partir de la corteza suprarrenal. La secreción de cortisol aumenta en respuesta al estrés físico (enfermedad, trauma, cirugía, temperaturas extremas) y el estrés psicológico. Más que un simple marcador de los niveles de estrés, el cortisol es importante para el correcto funcionamiento de la mayoría de las células y los tejidos. Los Corticosteroides son potentes supresores de los sistemas inmune e inflamatorio, los cuales se activan en respuesta a estímulos exógenos son por tanto son agentes terapéuticos altamente eficaces.

Su uso en EII Incluye a la prednisolona, la prednisona, la budesonida, la hidrocortisona y la metilprednisolona. Están indicados en pacientes que presentan actividad moderada a grave a pesar del tratamiento con dosis altas de 5-ASA.<sup>46, 71</sup>

## MECANISMO DE ACCIÓN

Los corticosteroides interactúan con proteínas receptoras específicas en tejidos blanco, para regular la expresión de genes con capacidad de respuesta a corticosteroides, lo cual modifica las cifras y la disposición de proteínas sintetizadas por los diversos tejidos a los que se dirigen.

La vía molecular a través de la cual los glucocorticoides (GC) ejercen sus efectos en las células, ocurre de la siguiente forma: los glucocorticoides entran en la célula, interactúan con el receptor de glucocorticoides (RG) que es un factor de transcripción que pertenece a la familia de receptores esteroideos activados por hormonas, el cual se encuentra en el citoplasma asociado, entre otras, a 2 subunidades de proteínas activadas por calor (HSP 90 Y HSP 70). La unión del

GC al RG ocasiona la disociación de estas proteínas y la activación del RG, permitiendo la translocación del complejo GC-RG al núcleo, donde se une a secuencias específicas del ADN, denominadas elementos de respuesta de los GC (ERG), localizadas en la región promotora de genes diana. Esta unión, junto con determinados coactivadores, dará lugar a la inducción de la transcripción de genes que codifican para proteínas antiinflamatorias.

La acción antiinflamatoria de los GC también se puede llevar a cabo a través de interacciones proteína-proteína entre un RG activado y factores de transcripción nuclear, como el AP-1 o el factor nuclear NF- $\kappa$ B, reprimiendo los efectos inflamatorios de estas proteínas.

Además de sus efectos genómicos, algunas de sus acciones inmediatas pueden ser mediadas por receptores propios de la membrana.<sup>71, 72,</sup>

Los corticosteroides originan profundos efectos en el metabolismo de los hidratos de carbono, lípidos, proteínas, en el equilibrio de electrolitos y agua, en el sistema cardiovascular, músculo estriado, sistema nervioso central, elementos formes de la sangre y tienen acciones antiinflamatorias e inmunosupresoras, de éstas últimas se hará una breve descripción.<sup>72</sup>

## ACCIONES ANTIINFLAMATORIAS E INMUNOSUPRESORAS

Los corticosteroides afectan a los leucocitos, su uso origina menor número de linfocitos, eosinófilos, monocitos y basófilos circulantes, además de alterarlos en número, modifican profundamente sus reacciones inmunitarias.

Para suprimir la inflamación, se sabe que los glucocorticoides inhiben la producción de factores celulares importantes para que se lleve a cabo la respuesta inflamatoria como quimioatrayentes, factores vasoactivos, secreción de enzimas lipolíticas y proteolíticas y la extravasación de leucocitos en zonas de lesión. También disminuyen la expresión de enzimas proinflamatorias como la COX-2 y NOS2.

La prednisona se recomienda en dosis de 0.5 a 1mg/Kg/día, con las cuales se han reportado tasas de remisión entre 60 y 83%, posteriormente se reducen de manera gradual. Las dosis mayores de 60mg/día no mejoran la tasa de inducción a la remisión y si aumentan la frecuencia de reacciones adversas.

Los esteroides proporcionan tasas de respuesta de 45 a 90% en CUCI y 60 a 78% en EC. Suprimen la actividad inflamatoria en el evento agudo, pero no son del todo recomendables para mantener la remisión a largo plazo, debido a sus efectos adversos.<sup>46</sup>

El uso terapéutico de los corticosteroides origina dos clases de efectos tóxicos, los que sobrevienen por supresión del tratamiento esteroide y los que aparecen por su uso continuo de dosis suprafisiológicas. Por interrupción del tratamiento el problema más frecuente al interrumpir el uso de corticosteroides es la exacerbación de la enfermedad primaria contra la cual se utilizaron. Dicha interrupción también se acompaña de otras complicaciones la más grave es la insuficiencia suprarrenal aguda. En cuanto a los efectos que sobrevienen por el uso prolongado de GC se incluyen anomalías en líquidos y electrolitos, hiperglucemia, hipertensión, incremento de la susceptibilidad a infecciones, osteoporosis, osteonecrosis, acné, dispepsia, miopatía, cataratas, síndrome de Cushing.<sup>46, 72</sup>

## INMUNOMODULADORES

Varios medicamentos que se desarrollaron inicialmente para quimioterapia del cáncer o como inmunosupresores en trasplantes de órganos, se adaptaron para el tratamiento de enfermedades inflamatorias del intestino.<sup>72</sup>

## DERIVADOS DE LA TIOPURINA

Los derivados de la tiopurina citotóxica 6-Mercaptopurina (6-MP) y Azatioprina (AZA) se utilizan para el tratamiento de pacientes con EII grave o en quienes son

resistentes a esteroides o dependientes de estos medicamentos. Estos antimetabolitos de la purina, alteran la biosíntesis de purina e inhiben la proliferación celular. Ambos son profármacos: la Azatioprina se convierte en Mercaptopurina, que subsecuentemente se metaboliza en nucleótidos 6-Tioguanina que son la supuesta molécula activa.

## FARMACOGENÉTICA

Ni la Azatioprina (AZA) ni la 6-Mercaptopurina (6-MP) ni la 6-Tioguanina (6-TG) tiene actividad intrínseca como tal, ya que son profármacos y deben someterse a extensas transformaciones metabólicas para ser activos. Una vez absorbida, aproximadamente 90% de la AZA sufre una conversión rápida no enzimática en el hígado, produciendo 6-MP y metil-4-nitroimidazol, mientras que el 10% restante de AZA (que también se escinde de forma no enzimática) produce hipoxantina y S-metil-4-nitro-5-tioimidazol. Tras la captación intracelular, la 6-MP (ya sea como resultado de metabolismo de la AZA o por administración directa) se metaboliza a través de tres sistemas enzimáticos clave, dos de los cuales son de catabolismo (Xantina Oxidasa [XO] y Metiltransferasa de Tiopurina [TPMT]) y uno es anabólico (Hipoxantina Fosforribosil Transferasa [HPRT]). XO cataliza la reacción de 6-MP en Ácido 6-Tioúrico (6-TU) y la TPMT catalizan la reacción de 6-MP en 6-Metil-Mercaptopurina (6-MMP).

El sistema de la enzima HPRT es responsable de la primera etapa anabólica para producir 6-tioinosina-5-Monofosfato (6-TIMP). 6-TIMP puede ser transformado por la enzima inosin-monofosfato-deshidrogenasa (IMPD) a 6-tioxantosina-5-monofosfato (6-TXMP), que en última instancia puede ser a su vez transformada en los nucleótidos 6-Tioguanina activos (6-TGNs) por la enzima Guanosina Monofosfato Sintetasa (GMPS). El grupo de nucleótidos 6-Tioguanina, incluye tres nucleótidos el 6-tioguanina monofosfato (6-TGMP), 6-tioguanina difosfato (6-TGDP) y 6-tioguanina trifosfato (6 - TGTP) que puede ser incorporada al ARN o después de la reducción enzimática a desoxi-6-tioguanosina-50-trifosfato

(dTGTP), en el ADN. La incorporación de dTGTP al ADN desencadena la detención del ciclo celular y la apoptosis mediante operaciones que implican la vía de reparación de genes. Los 6-TGNs se asocian con mielotoxicidad. El 6-TIMP y el 6-MMP se pueden convertir a ribonucleótidos-6-metilmercaptopurina (6-MMPR), estos nucleótidos son tres e incluyen al 6-metil-tioinosina-5-Monofosfato (6-MTIMP), al 6-metil-tioinosine-5-Difosfato (6-MTIDP) y 6-metil-tioinosine-5-Trifosfato (6-MTITP). Los ribonucleótidos-6-metilmercaptopurina (6-MMPR) son citotóxicos y se ha informado que se correlacionan con la hepatotoxicidad.

La 6-TIMP también puede ser fosforilada por quinasas para dar lugar a 6-tioinosina difosfato (6-TIDP) y 6-tioinosina trifosfato (6-TITP). El resultante 6-TITP puede ser a su vez desfosforilado a 6-TIMP por la enzima ITPasa. Se cree que la toxicidad pancreática, sarpullido, trastornos gastrointestinales y neutropenia debido a AZA está asociado con niveles elevados de 6-TITP en pacientes ITPasa deficientes. Al final estos metabolitos de la tiopurina alteran la biosíntesis de la purina e inhiben la proliferación celular.

Estos fármacos pueden utilizarse de manera intercambiable, las dosis típicamente de la Azatioprina (2 a 2.5mg/kg) o Mercaptopurina (1.5mg/kg). Los efectos adversos pueden dividirse en tres categorías: idiosincráticos, asociados a dosis y posibles. La reacción idiosincrática más importante es la pancreatitis. El principal efecto secundario relacionado con la dosis es la supresión de la médula ósea y por tanto un aumento en el riesgo de contraer infecciones; como posible efecto adverso se ha planteado su asociación a linfomas, lo cual se complica dada la rareza relativa de éstos cánceres. El mayor riesgo si acaso hay alguno debe ser relativamente pequeño. <sup>46, 72, 73</sup>

## CICLOSPORINA A

Es posible que los inmunosupresores más eficaces de uso clínico común, sean los inhibidores de calcineurina, tal es el caso de la Ciclosporina A. Cuya acción se

orienta a las vías de señales intracelulares, inducidas como consecuencia de la activación de receptores de células T.

### MECANISMO DE ACCIÓN

Suprime parte de la inmunidad humoral, pero es más eficaz contra los mecanismos inmunitarios que dependen de linfocitos T, como los que intervienen para desencadenar el rechazo de un órgano trasplantado y algunas formas de autoinmunidad. Inhibe la transmisión de señales activadas por antígeno en los linfocitos T, con lo cual se reduce la expresión de innumerables linfocinas, incluidas la IL-2 y la expresión de proteínas antiapoptóticas. La Ciclosporina, forma un complejo con la ciclofilina (proteína del receptor citoplasmático que aparece en las células a las que se dirige la acción del fármaco) dicho complejo liga a la calcineurina e inhibe la desfosforilación del componente citosólico de NFAT (Factor Nuclear de linfocitos T activados). Una vez desfosforilado, es translocado al núcleo, sitio en el cual forma complejos con componentes nucleares necesarios para la activación completa del linfocito T, incluida la transactivación de IL-2 y otras linfocinas.

La actividad de la fosfatasa de calcineurina es inhibida después de la interacción física con el complejo de ciclosporina con ciclofilina. Ello previene la desfosforilación de NFAT de tal manera que no entra al núcleo, no se activa la transcripción génica y el linfocito T no responde a la estimulación antigénica específica. La ciclosporina también aumenta la expresión de factor de crecimiento transformante  $\beta$  (TGF- $\beta$ ), un inhibidor potente de la proliferación de células T estimulada por la IL-2 y la generación de linfocitos T citotóxicos.

Su utilidad por vía intravenosa (2-4mg/kg/día) y oral (12 a 16mg/kg/día) es principalmente para inducir la remisión en pacientes con CUCI con actividad grave y en los casos refractarios al tratamiento con esteroides intravenosos después de 7 a 10 días.



Las principales reacciones adversas son disfunción renal, temblor, hirsutismo, hipertensión, hiperlipidemia, hiperplasia gingival, hepatotoxicidad, parestesias, diarrea, encefalopatía, mielosupresión, convulsiones e infecciones por oportunistas. <sup>46, 72</sup>

## METOTREXATE

El Metotrexate (MTX) se modificó con ingeniería a fin de inhibir la dihidrofolato reductasa, bloquear en consecuencia la síntesis de DNA y causar la muerte celular. Subsecuentemente se reconoció que el Metotrexate que se utilizó primero en el tratamiento del cáncer, tiene efectos benéficos en enfermedades autoinmunitarias, sus efectos antiinflamatorios pueden incluir mecanismos adicionales a la inhibición de la dihidrofolato reductasa. <sup>72</sup>

Se estableció como tratamiento de inducción a la remisión o para prevenir recaídas en pacientes con EC refractarios o intolerantes al uso de Azatioprina o 6-Mercaptopurina. <sup>46</sup>

## MECANISMO DE ACCIÓN

Debido a que el MTX es un análogo de folato, entra en las células a través de un transportador de folato reducido (RFC). El ácido fólico entra en las células a través de otro grupo de receptores transmembrana llamados receptores de folato (FR). Los FR pueden ser regulados al alza en células con una mayor actividad metabólica, incluyendo los macrófagos y sirven como un segundo conducto para el MTX. El flujo de salida del MTX se produce a través de una familia de transportadores de unión a Trifosfato de adenosina (ATP), específicamente ABCC1-4 y ABCG2.

Una vez dentro de la célula, los folatos naturales, así como el MTX se someten a un proceso de unión a residuos de glutamilo (poliglutamación) por la enzima Folilpoliglutamil sintetasa (FPGS). La "Poliglutamación" de MTX (MTX-PG) es

esencial para evitar el flujo de salida de MTX, que fácilmente se produce en el estado monoglutaminado. El MTX-PG tiene varios efectos inhibidores sobre enzimas intracelulares clave, lo cual se traduce en sus mecanismos antiinflamatorios y antiproliferativos (inmunosupresores) como tales, se han propuesto: (1) La inhibición de aminoimidazol carboxamida ribonucleótido (AICAR) transformilasa (ATIC) lo cual resulta en un aumento intracelular y extracelular de adenosina, (2) la inhibición de la timidilato sintetasa (TYMS) que da como resultado la disminución de la síntesis de pirimidina, y (3) la inhibición de la dihidrofolato reductasa (DHFR) que resulta en la inhibición de las reacciones de transmetilación, esenciales para el funcionamiento celular.

La inhibición de la ATIC por MTX-PG conduce a la acumulación de AICAR y en última instancia, a mayores niveles de adenosina. La adenosina, es un nucleósido de purina, que tiene funciones protectoras de los tejidos, en respuesta a estímulos nocivos, así mismo la adenosina es un potente inhibidor de la inflamación e induce vasodilatación. Los efectos antiinflamatorios de adenosina se basan en la regulación de las funciones inflamatorias de células endoteliales, el número de neutrófilos y células dendríticas, la regulación de la liberación de citocinas moduladoras de monocitos y macrófagos, también se sabe que suprime a la interleucina (IL) -12 (una potente citocina proinflamatoria), al Factor de Necrosis Tumoral (TNF), a la IL-6, IL-8, la proteína inflamatoria de macrófagos (MIP)-1 $\alpha$ , leucotrienos (LT) B4, y el óxido nítrico y aumenta la producción de los mediadores anti-inflamatorios de IL-10 y receptores antagonistas de IL-1. Además, la adenosina inhibe la síntesis de colagenasa y metaloproteinasas. En suma, la adenosina parece promover una auto-limitación de la respuesta inmune conduciendo a la resolución de la inflamación.<sup>72, 74</sup>

Las reacciones adversas reportadas son náusea, vómito, diarrea, estomatitis, mielosupresión, hepatotoxicidad, neumonitis y efectos teratogénicos.<sup>46</sup>

## ANTIBIÓTICOS

La utilidad de los antibióticos como tratamiento coadyuvante para inducir remisión de la enfermedad es controversial en pacientes con CUCI; sin embargo en subgrupos tales como pacientes con EC y pouchitis se ha demostrado una gran utilidad, la mayor experiencia en estudios clínicos se tiene con el Metronidazol. <sup>46</sup>

## METRONIDAZOL

Debido a que es un medicamento muy activo y bien tolerado que penetra bien en los tejidos incluyendo el sistema nervioso central, se utiliza para el tratamiento de muchas infecciones bacterianas anaerobias, infecciones por *Helicobacter pylori*, amebiasis, giardiasis, tricomoniasis, enfermedad de Crohn, así como un antibiótico profiláctico antes de las intervenciones quirúrgicas.

## MECANISMO DE ACCIÓN

El Metronidazol es un profármaco que necesita de la activación reductiva del grupo nitro por parte de microorganismos susceptibles. Su toxicidad selectiva contra patógenos anaerobios y microaerófilos, proviene de su metabolismo energético que difiere del de las células aerobias. Los microorganismos en cuestión, contienen componentes de transporte de electrones como ferredoxinas (proteínas pequeñas que tienen suficiente potencial redox negativo para donar electrones al Metronidazol). La transferencia de un electrón forma un anión radical nitro muy reactivo que destruye microorganismos susceptibles por mecanismos mediados por radicales que actúan en el DNA y quizá en otras biomoléculas vitales.

Los niveles crecientes de oxígeno inhiben la citotoxicidad inducida por el Metronidazol porque el oxígeno compite con el por los electrones que general el metabolismo energético, por tal razón el oxígeno disminuye la activación reductiva del fármaco e intensifica el reciclado del fármaco activado. <sup>72, 75</sup>

Como efectos adversos se han descrito sabor metálico y amargo en la boca, trastornos gastrointestinales leves, mareo, cefalea, neuropatía sensitiva. Ya que este fármaco interfiere con el metabolismo del alcohol, debe evitarse su consumo sincrónico.<sup>72</sup>

## **TERAPIA BIOLÓGICA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Las metas de la terapia biológica incluyen inducción y mantenimiento de la remisión clínica, inducción y mantenimiento del cierre de fístulas, cicatrización de la mucosa y ahorro de esteroides.

Hasta el momento 4 agentes se han aprobado para el tratamiento de la EII.

### **AGENTES ANTI TNF- $\alpha$**

#### **INFLIXIMAB**

Anticuerpo monoclonal quimérico con 75% de origen humano y 25% de origen murino, con alta especificidad y afinidad al TNF- $\alpha$ , cuyo mecanismo de acción está enfocado en la neutralización del TNF- $\alpha$  y la inducción de apoptosis. La vida media es de 10 días y su vía de administración es intravenosa. El protocolo utilizado para la administración de este agente biológico es a las 0, 2 y 6 semanas y después cada 8 semanas en dosis de 5 ó 10mg/kg.

Este agente biológico es efectivo en el tratamiento de pacientes con EC de actividad moderada a grave, así como la variedad fistulizante que no tiene adecuada respuesta al tratamiento convencional. Está indicado en pacientes con CUCI con actividad moderada a grave, refractarios a tratamiento convencional o en el tratamiento de manifestaciones extraintestinales.

Entre sus efectos adversos se han descrito reacciones tanto agudas como subagudas, éstas incluyen fiebre, escalofrío, urticaria e incluso anafilaxia, mayor incidencia de infecciones respiratorias y posible reactivación de enfermedades granulomatosas, así como manifestaciones similares a la enfermedad del suero.

## ADALIMUMAB

Es un anticuerpo monoclonal 100% humanizado IgG1 dirigido contra TNF- $\alpha$ . Su mecanismo de acción es la inducción de apoptosis. Su vida media es de 12 a 14 días y su vía de administración es subcutánea. La dosis es de 160mg en la semana 0, seguidos de 80mg en la semana 2 o de 80mg en la semana 0 y 40mg en la semana 2, la dosis de mantenimiento recomendada es de 40mg cada dos semanas. Está indicado en EC moderada a grave con falla al tratamiento convencional, en la inducción a la remisión, cuando existe pérdida de respuesta o intolerancia al Infliximab, en la inducción de respuesta de fístulas perianales con falla al tratamiento convencional y en manifestaciones extraintestinales. Ha sido usado también para inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con CUCI que no tienen adecuada respuesta a la terapia convencional.

Entre sus efectos adversos se encuentran: alteraciones en el sitio de administración como edema, enrojecimiento, dolor o prurito, otras reacciones secundarias incluyen infecciones del tracto superior e inferior, linfopenia, mareo, cefalea, parestesias, eccema, eritema multiforme, urticaria, elevación de enzimas hepáticas, mialgias.

## CERTOLIZUMAB PEGOL

Consiste en un fragmento Fab de anticuerpo monoclonal humanizado en 95%, contra el TNF- $\alpha$  unido a una molécula de polietilenglicol, con vida media de 14 días y administración subcutánea en dosis de 400mg a las 0,2 y 4 semanas y después cada cuatro semanas.

Indicado en EC moderada o grave con falla al tratamiento convencional, cuando existe pérdida de respuesta o intolerancia al Infliximab.

En general el uso de terapia biológica Anti TNF- $\alpha$ , se acompaña de múltiples reacciones adversas como el aumento en el número de infecciones graves

producidas por hongos, parásitos, virus o tuberculosis, reacciones de hipersensibilidad las cuales son poco comunes, neuritis óptica, lupus eritematoso sistémico, sarcoidosis, uveítis, tiroiditis y enfermedad pulmonar, toxicidad hepática. La inmunosupresión es común, de ahí que el uso del inmunomoduladores como tratamiento concomitante esté contraindicado cuando existen enfermedades infecciosas agudas por ejemplo tuberculosis activa o latente, Hepatitis B o en casos de insuficiencia cardíaca crónica o la aplicación de vacunas con organismos vivos. <sup>46, 72, 76, 77, 78</sup>

## TERAPIA DIRIGIDA CONTRA LAS MOLÉCULAS DE ADHESIÓN CELULAR

### NATALIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG4 dirigido contra la  $\alpha_4\beta_1$  integrina-very late antigen 4 (VLA-4) que está en la superficie de todos los leucocitos, excepto los neutrófilos. En consecuencia el natalizumab inhibe la interacción entre VLA-4 y VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) que se encuentra expresado en las células endoteliales, en resumen su mecanismo de acción consiste en la inhibición de la adhesión leucocitaria y la consecuente migración al tejido inflamado. La dosis administrada es de 300mg por vía intravenosa a las 0, 4 y 8 semanas y después cada 4 semanas. Entre sus indicaciones se encuentra EC moderada a grave con falla al tratamiento convencional, falla al tratamiento con Anti-TNF $\alpha$ , inducción de respuesta y remisión. <sup>76</sup>

Entre sus efectos secundarios se han descrito reacciones urticariformes tras dos horas de su administración, fatiga, ansiedad, faringitis, congestión sinusal, cefalea, aumento de la susceptibilidad a infecciones y edema periférico.

### MISCELÁNEOS

El uso de las infecciones por helmintos es actualmente en ensayos clínicos un enfoque novedoso para el tratamiento de una amplia gama de enfermedades

alérgicas y autoinmunes, donde la EII no es la excepción. Los helmintos han ejercido presiones selectivas evolutivas significativas en el genoma inmune del huésped o "inmunoma". Los helmintos intestinales inducen una respuesta de tipo Th2 y contrarregulan la respuesta Th1. <sup>46, 79</sup>

## HELMINTOTERAPIA

Los estudios epidemiológicos muestran que la EII es frecuente en los países industrializados, en los que las medidas de sanidad son mejores en comparación con las de los países en desarrollo, donde la EII es menos frecuente y las condiciones higiénicas son deficientes. Aproximadamente un tercio de la población mundial está infectada por helmintos.

Una consecuencia de la propensión de los humanos a ser infectados por helmintos es que éstos han ejercido una acción selectiva importante sobre la mutación de genes implicados en la función inmune, lo que garantiza su supervivencia en el huésped. Por lo tanto, las ventajosas mutaciones genéticas que impiden letalidad inducida por helmintos en la niñez se transmiten a la siguiente generación. La hipótesis de que los helmintos actúan como el grupo de los principales patógenos que ejercen acción en la selección de la inmunidad era especulativa hasta hace poco.

Respecto a la EII, se han estudiado los efectos de *Tichuris Suis* sobre la modulación de la respuesta inmune, éste parásito infecta primordialmente cerdos y jabalís. No es un parásito en el humano, pero sus huevos son capaces de colonizar el intestino humano durante varias semanas, para luego ser eliminados sin necesidad de tratamiento alguno.

Existen múltiples ensayos clínicos en donde pacientes con EC y CUCI presentaron respuesta clínica a éste tipo de terapia e incluso algunos hasta remisión. Sin embargo los helmintos aún están actualmente bajo evaluación clínica a pesar de no saber a plenitud su mecanismo de acción como terapias, se postulan como buenos candidatos a serlo. <sup>46, 79, 80</sup>

## **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Al hablar de cirugía en enfermedad inflamatoria intestinal, debemos hacer una división inicial entre los pacientes con indicaciones quirúrgicas electivas y los que tienen indicaciones de urgencia. De los pacientes que padecen CUCI hasta 35% necesitarán tratamiento quirúrgico, sea por mala respuesta al tratamiento médico o por una complicación asociada con la misma enfermedad. En general se recomienda que las cirugías se realicen de forma electiva, debido a que la morbimortalidad de los casos de urgencia puede llegar a ser hasta de un 40%.<sup>46</sup>

### **INDICACIONES DE CIRUGÍA ELECTIVA PARA CUCI**

La indicación quirúrgica más frecuente es la falla al tratamiento médico a pesar del manejo óptimo, de igual forma se indica en pacientes con un estado funcional escaso secundario a la patología, falta de crecimiento en la edad pediátrica, presencia de carcinoma, profilaxis para carcinoma (displasia de alto grado), hemorragia recurrente y estenosis colónica principalmente.

La proctocolectomía restaurativa con reservorio e ileoanoanastomosis es por mucho el procedimiento más utilizado en nuestros días. Sus principales ventajas incluyen la remoción del intestino afectado hasta la zona de transición anal, la restauración de la continuidad intestinal y el hecho de evitar la morbilidad relacionada con una herida perianal o la creación de un estoma permanente.<sup>46, 81</sup>

### **INDICACIONES QUIRÚRGICAS DE URGENCIA PARA CUCI**

Dentro de las principales indicaciones se encuentran: la hemorragia masiva, Colitis fulminante, megacolon tóxico, perforación y obstrucción.

El megacolon tóxico es una complicación en donde las lesiones no se limitan a la mucosa y submucosa, sino que llegan a abarcar la muscular e inclusive la serosa.

Dentro de sus características se encuentran: dilatación colónica mayor a 6cm,



atonía y toxicidad sistémica. Se presenta entre un 7 y 17% de todos los pacientes con CUCI hospitalizados y con actividad grave, la mortalidad asociada con esta complicación es de 50%, por ello es de suma importancia la evaluación precisa y objetiva de los pacientes con actividad grave.

El procedimiento quirúrgico más apropiado para la cirugía de urgencia en la CUCI, es la colectomía total o subtotal con ileostomía terminal. <sup>46, 82</sup>

## MANEJO QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

Al afectar todo el tracto digestivo, la EC impone retos evidentes al hablar sobre un tratamiento quirúrgico específico. Independientemente de su localización, debe clasificarse dentro de tres grupos o variedades: inflamatoria, fistulizante y obstructiva. Lo cual tiene implicaciones pronósticas y terapéuticas, ya que la primera variante se trata básicamente con manejo médico y las dos últimas, con mayor frecuencia, requieren manejo quirúrgico.

Cuando se afecta el intestino delgado, las opciones terapéuticas para éste problema son la resección intestinal, la plastia de las estenosis, el bypass intestinal y finalmente la creación de una ileostomía temporal. De todos ellos, la resección intestinal es el procedimiento que se utiliza con mayor frecuencia, otra alternativa es la plastia de la estenosis, las principales modalidades utilizadas son tres, dependiendo de la longitud de las lesiones, en menores de 10cm se utiliza la plastia tipo Heineke-Mickulicz, para lesiones de hasta 20cm debe utilizarse la plastia tipo Finey y para las de mayor longitud se recomienda la tipo Michelassi.

Cuando afecta al colon, las indicaciones quirúrgicas se dividen en específicas de la enfermedad y las que resultan de complicaciones asociadas a ella, como son la obstrucción y fístulas. La obstrucción representa hasta el 17% de los pacientes. Todas las estenosis deben someterse a biopsias, dado que 10% de las mismas se relacionan con un proceso maligno subyacente. El tratamiento inicial puede llevarse a cabo mediante dilataciones endoscópicas. En la variedad fistulizante en el colon, se requiere una colonoscopia para determinar los órganos involucrados,

se deben seguir los mismos principios que para una fístula intestinal en pacientes sin enfermedad inflamatoria, con resección primaria del segmento afectado con anastomosis o cierre primario.

La afección exclusiva perianal se presenta entre 10 y 15% de los pacientes con EC. La principal indicación de urgencia en EC perianal son los abscesos. El manejo inicial es similar a lo que se realiza en los pacientes sin enfermedad inflamatoria, que consiste en incisión y drenaje. Se recomienda un ciclo corto de antibióticos como ciprofloxacino y metronidazol.

Los pacientes que requieren manejo quirúrgico de estenosis no inflamatorias y con riesgo de síndrome de intestino corto, son candidatos a plastia de estenosis.<sup>46, 83,</sup>

84

## **CARCINOMA COLORRECTAL**

Se considera que los pacientes que padecen EII, poseen un riesgo hasta tres veces mayor que el resto de la población de desarrollar cáncer colorrectal.

El riesgo de carcinoma colorrectal en pacientes con EII depende de muchos factores, los más importantes son la edad de inicio de la enfermedad, la extensión de la colitis, la coexistencia de Colangitis Esclerosante Primaria, antecedentes familiares de Carcinoma Colorrectal (CCR), pseudopólipos inflamatorios, el grado de inflamación histológica y la duración de la enfermedad. El riesgo de carcinoma relacionado con la CUCI es 0,5-2% por año después de los 10 primeros años de la enfermedad. Se eleva a 5-8% después de 20 años, 18-35% después de 30 años, y hasta un 64% después de 40 años. El factor de riesgo más importante identificado para el desarrollo del CCR, es la duración de la enfermedad.<sup>46, 85</sup>

## **ESTRATEGIAS DE VIGILANCIA**

La estrategia primaria para prevenir el CCR, en pacientes con EII es la vigilancia colonoscópica con biopsias múltiples al azar a lo largo de todo el colon para

detectar displasia. La colonoscopia de vigilancia se debe realizar después de 8 años de enfermedad en casos de pancolitis y a partir de los 15 años en la enfermedad confinada al colon izquierdo. Para mejorar la detección se deben realizar biopsias cada 10cm, para alcanzar un mínimo de 33 biopsias, además se deben realizar biopsias adicionales de cualquier masa o zona de estenosis.

Las estenosis en el contexto de CUCI deben ser consideradas neoplásicas hasta que se pruebe lo contrario, mientras que las estenosis en la EC deben ser sometidas a biopsia o cepillado para excluir malignidad subyacente.

Cuando se confirma una displasia de alto grado por dos patólogos expertos, esto constituye una indicación de proctocolectomía, debido al alto riesgo de cáncer subyacente (42% a 62%). En cuanto al manejo de la displasia de bajo grado, es controversial, muchos expertos recomiendan una colectomía inmediata, mientras que otros favorecen la vigilancia colonoscópica intensa. Los pacientes con displasia de bajo grado tienen un riesgo aproximado de 20% de albergar un cáncer subyacente y un 50% de riesgo de progresión a displasia de alto grado con el paso del tiempo. <sup>46, 86, 87</sup>

## TÉCNICAS ENDOSCÓPICAS AVANZADAS

La Cromoendoscopia (CE) se refiere al tratamiento que emplea la tinción de un tejido para que sus componentes se tornen evidentes y se distingan por el color que asumen. Su utilidad clínica mediante la aplicación de índigo carmín es la técnica más difundida para la detección de lesiones en colon y recto, dado que incrementa la detección de lesiones diminutas, planas y deprimidas no reconocidas mediante endoscopia convencional.

Varios estudios han demostrado una mayor tasa de detección de neoplasias intraepiteliales en los pacientes con CUCI sometidos a cromosendoscopia con realización de biopsias dirigidas, en comparación con los que se someten a la colonoscopia convencional con biopsias no dirigidas, las tasas de detección son tres veces mayores en el grupo de CE, aunque se requiere un mayor número de biopsias con esta técnica. <sup>46, 87</sup>

## **ASPECTOS NUTRICIONALES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

La EII está asociada a una serie de deficiencias nutricionales, como anemia, hipoalbuminemia, hipomagnesemia, hipocalcemia e hipofosfatemia, así como deficiencias de hierro, cobre, zinc, ácido fólico, vitaminas A, D, C y B<sub>12</sub>. Se han establecido múltiples mecanismos que contribuyen a la presencia de desnutrición o algunas deficiencias, entre ellas se encuentran: una disminución en la ingesta de alimentos a causa de dolor abdominal o anorexia, la inflamación de la mucosa, la diarrea asociada con la consecuente pérdida de proteínas, sangre, minerales, oligoelementos y electrolitos, por otro lado las resecciones intestinales o el sobrecrecimiento bacteriano y la misma terapia farmacológica juegan un rol adverso en el estado nutricional de los pacientes con EII.

Las decisiones sobre el tratamiento nutricional de pacientes con CUCI y EC, requieren una revisión exhaustiva de la situación del paciente, la afección y curso clínico de la enfermedad, así como conocer sus hábitos alimentarios y presencia de alergias. A partir de esta información el nutriólogo debe prescribir un adecuado consumo de energía tomando en cuenta el peso, estatura e IMC para establecer la cantidad necesaria de proteínas, lípidos, hidratos de carbono, minerales, vitaminas y fibra requeridos por el paciente.

La prescripción promedio sobre la ingestión de energía debe ser de 30 a 35kcal/kg por día, con 1.5 a 1.7g/Kg de proteína por día, sin embargo esto debe ajustarse a las condiciones del paciente y aumentarse en caso necesario para asegurar la absorción de una cantidad adecuada de nutrimentos.

Es importante resaltar que la dieta de los pacientes con EII debe desviarse lo menos posible de lo que se considera una dieta saludable para la población general, lo cual incluye de 20 a 30g de fibra soluble e insoluble al día. Durante los brotes moderados o graves de la EII, es conveniente evitar fibras insolubles como

salvado de trigo, germen de trigo, granos enteros y algunas verduras.

Existen diversos estudios sobre el empleo de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), este grupo de compuestos ha mostrado efectos favorables tales como la disminución del pH colónico, lo cual evita formación de pólipos y promueve la absorción de minerales, así como el incremento en la proliferación de la microbiota colónica, estimulando la salud intestinal; el butirato es el AGCC mayormente estudiado debido a que posee propiedades antiinflamatorias. Estudios clínicos en humanos, reportan que el uso de AGCC modifica la capacidad de producción de citocinas, la cual se ve reducida, a pesar de ello actualmente éstos y otros compuestos como el plántago ovata, los probióticos, prebióticos, el aceite de pescado o la implementación de dietas bajas en carbohidratos, continúan en estudio y no son un medidas de uso estandarizado en pacientes con EII, ya que los resultados no son del todo concluyentes y por tanto se requiere mayor investigación al respecto.

Hasta el momento no se cuenta con ninguna dieta especial dirigida a los pacientes con EII, dado que no hay factores dietéticos totalmente demostrados que activen o empeoren de manera directa el grado de actividad de la enfermedad, sin embargo algunas personas pueden tener intolerancias a ciertos alimentos que les causan malestar o incomodidad, por lo que dichos alimentos deben evitarse.<sup>46, 88-90</sup>

## **PSICOLOGÍA Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

La naturaleza crónica y el curso impredecible de la EII afecta a todos los aspectos de la vida de la persona. Los pacientes tienen que enfrentarse a nuevas situaciones y desafíos, y se ven obligados a hacer esfuerzos importantes para aprender a adaptarse a los cambios que va a introducir la enfermedad en todos los ámbitos de su vida. Se ven alteradas las áreas física, social, personal, emocional, sexual, laboral y familiar. Por lo tanto, el abordaje eficaz de la EII requerirá un enfoque multidisciplinario cuyo principal objetivo es lograr que la calidad de vida

del paciente sea la mejor posible. Se ha comprobado que el estrés, la ansiedad y el estado de ánimo deprimido son factores de riesgo para la aparición de recaídas en la EII.

El tratamiento psicológico tiene efectos terapéuticos beneficiosos ya que disminuye el ciclo de empeoramiento de los síntomas e influye positivamente en el bienestar general. Si se compara con otras enfermedades crónicas, la presencia de trastornos psicológicos en pacientes con EII es algo mayor. Se estima que alrededor del 30% de los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa presenta alteraciones emocionales que aumentan significativamente en los períodos de recaídas. Las alteraciones psicológicas más frecuentes en personas con EII tienen que ver con los cambios de humor que pueden ocurrir de forma repentina o en un espacio corto de tiempo, es lo que se conoce como labilidad emocional. Otras alteraciones descritas incluyen ansiedad y depresión.

Cabe destacar la importancia de la relación médico-paciente en la EII, dado que la comunicación entre ambos es un elemento muy importante, la toma de decisiones compartidas entre el médico y el paciente parece ser el modelo de relación al que se tiende, sobre todo cuando hay más de una alternativa donde el paciente tiene que ser partícipe de esas decisiones una vez que ha sido informado de todas las opciones posibles y de sus ventajas e inconvenientes. De este modo, la responsabilidad es compartida en una enfermedad donde con mucha frecuencia hay que tomar decisiones importantes y no siempre fáciles.

Los cuestionarios específicos más utilizados para la evaluación de los pacientes son: Inflammatory Bowel Disease Questionnaire (IBDQ), Rating Form IBD patients concerns, Cleveland Clinic IBD Scale, Quality Life Index for pediatric IBD.

Existe además una serie de recursos y herramientas disponibles que instruyen al paciente para aprender a vivir con la enfermedad y con ello reducir su impacto negativo. Los programas de tratamiento cognitivo-conductuales en pacientes con

EII han demostrado su eficacia y sus resultados se mantienen a lo largo del tiempo. Dentro de los programas de tratamiento psicológico en la EII se distinguen diferentes tipos de intervención:

- Orientación. Son sesiones de tipo informativo y educacional acerca de la EII.
- Terapia individual. Los objetivos son específicos para cada caso en particular.
- Terapia de grupo. En el grupo, los pacientes no se sienten diferentes y comparten estrategias para solucionar problemas al mismo tiempo que se crean redes de apoyo social que perduran una vez que ha concluido el programa de tratamiento.
- Terapia familiar. Sabemos que la enfermedad también impacta en los demás miembros de la familia que necesitan apoyo psicológico para poder manejar sus propias emociones.
- Talleres específicos. Como la escuela de padres, muy eficaz y necesaria en el caso de familias donde el enfermo sea un niño o adolescente, ya que los padres necesitan pautas de actuación frente a las dificultades que genera la enfermedad, sobre todo en la relación con el hijo enfermo y con los demás miembros de la familia. También pueden surgir problemas en las relaciones de pareja que, a veces, requieren de apoyo psicológico.

El tratamiento psicológico en la EII debe incluir, al menos, los siguientes aspectos:

- Información adaptada a cada paciente. Es importante que el paciente conozca su enfermedad y que la información se proporcione en un lenguaje claro y comprensible.
- Explicación del tratamiento psicológico en la EII. En esta fase se explica al paciente en qué consiste el tratamiento psicológico y se introduce en la terapia.

- Manejo del estrés. Uno de los factores que inciden más claramente en el curso de la EII es el estrés, puesto que se relaciona con el aumento de los síntomas y la disminución de la calidad de vida. Hay que tener en cuenta que una de las consecuencias que generan mayor estrés y malestar emocional son las creencias erróneas acerca de la enfermedad.
- Solución de problemas y toma de decisiones. La EII genera una serie de cambios en los hábitos cotidianos del paciente que se ve obligado a hacer esfuerzos importantes para adaptarse. Es importante el fomento de la autoeficacia para restaurar la confianza en sí mismo y reducir el autoconcepto negativo.
- Entrenamiento en habilidades sociales. Debido a que en los pacientes con EII se observa una disminución significativa en el nivel de actividad, sobre todo de las actividades que se relacionan con situaciones de interacción social.<sup>91, 92</sup>

Por lo anterior, es de suma importancia la integración de los factores psicosociales en la práctica clínica ya que esto puede ayudar a mejorar la calidad de vida de los pacientes con EII.



## CONCLUSIONES

La Enfermedad Inflamatoria intestinal clásicamente dividida en Colitis Ulcerativa Crónica Idiopática y Enfermedad de Crohn, abarca un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Dadas las características clínicas podemos pensar a favor de una u otra, así, por ejemplo en la valoración de un paciente con diarrea crónica con o sin rectorragia, dolor abdominal generalmente localizado en hemiabdomen izquierdo que se modifica con la deposición, tenesmo rectal, urgencia defecatoria y en algunos casos con pérdida de peso, debe hacernos pensar en que se trate de un CUCI, más que en una EC, a menos que ésta última se localice en colon, que si bien no es lo más frecuente, la posibilidad existe.

Puesto que varios de los síntomas de los pacientes con CUCI como la diarrea, el dolor abdominal, la fatiga y la falta de bienestar general, pueden solaparse o emular un síndrome de intestino irritable, es de vital importancia reconocer en el paciente datos sugestivos de organicidad como aparición repentina de los síntomas después de los 50 años, pérdida de peso no intencional, síntomas nocturnos, antecedentes familiares de cáncer de colon, enfermedad celíaca o EII, la presencia de anemia, fiebre, sangre en las heces y manifestaciones extraintestinales como lesiones cutáneas, artritis, linfadenopatías o masas abdominales, todo lo anterior nos hará sospechar en un padecimiento orgánico más que en algo meramente funcional y por ende nos llevará a la realización de estudios complementarios donde lo habitual es la práctica de una colonoscopia diagnóstica.

Por su parte la EC al tener el potencial de afectar desde la boca hasta el ano, cursará con manifestaciones clínicas diversas, de acuerdo al área anatómica afectada, el grado de inflamación y la presencia o no de complicaciones, así, uno de los sitios frecuentemente afectados es la región del íleon terminal, seguida de la ileocolónica, en donde el paciente puede presentarse con antecedente de diarrea crónica, dolor abdominal especialmente en el cuadrante inferior derecho, fiebre, pérdida de peso importante, en ocasiones masa abdominal palpable o

datos de obstrucción intestinal; y en forma menos frecuente evacuaciones diarreicas sanguinolentas con moco, sobre todo si se trata de afección colónica.

Respecto al diagnóstico diferencial de la EII, no es de extrañarse que exista una gran variedad de enfermedades tanto inflamatorias como no inflamatorias del colon que puedan imitar un CUCI, para facilitar su estudio se pueden englobar en tres grandes grupos principales siendo la Enfermedad de Crohn, causas infecciosas (las más comunes colitis por *Campylobacter*, *Salmonella* y *Shigella*) y causas no infecciosas (colitis por radiación, AINES, etc.), las que necesitan ser consideradas para llegar a establecer el diagnóstico correcto. Por otro lado, en la EC lo más importante a considerar en su diagnóstico diferencial es que debe enfocarse de acuerdo a la localización anatómica de los hallazgos, así por ejemplo entre los diagnósticos diferenciales de una de sus localizaciones más frecuentes, la ileal, se encuentran la infección por *Salmonella*, *Yersinia*, *Clostridium difficile* y Tuberculosis intestinal.

Actualmente existe una amplia gama de estudios paraclínicos útiles para el diagnóstico confirmatorio de aquellos pacientes con sospecha de EII. Estos incluyen al colon por enema de doble contraste, la colonoscopia, el tránsito intestinal, la enteroclisia, el ultrasonido, la enterografía por tomografía computarizada multidetector, imagenología por resonancia magnética, gammagrafía, cápsula endoscópica, enteroscopia de doble balón y marcadores inflamatorios como la calprotectina fecal, todos y cada uno de ellos con distintas ventajas, desventajas, disponibilidad, rentabilidad y costos, siendo útiles para una correlación clínica que resulta indispensable, pero sin lugar a dudas el diagnóstico definitivo es morfológico mediante la realización de biopsias.

Una vez hecho el diagnóstico, el siguiente paso es el estadiaje de la enfermedad, para ello se han descrito múltiples escalas que combinan datos clínicos, bioquímicos y endoscópicos. Las más usadas en CUCI son los criterios de Truelove y Witts que permiten clasificar a la enfermedad como leve, moderada o grave, la escala de Montreal que valora la extensión y remisión de la enfermedad y

la escala de Mayo que combina tanto variables clínicas como endoscópicas. Para la enfermedad de Crohn el más usado es el índice de actividad de la enfermedad de Crohn o por sus siglas en inglés CDAI, que incluye ocho variables siete de ellas clínicas y sólo un parámetro analítico, la escala de Montreal recomendada por la Organización Mundial de Gastroenterología, basada en tres categorías: edad de inicio, localización anatómica y el comportamiento de la enfermedad, la escala de Van Hess que emplea tanto datos clínicos como de laboratorio para la monitorización de la enfermedad y la escala de Rutgeerst que únicamente evalúa aspecto endoscópico, valora la probabilidad de recurrencia.

En relación al tratamiento de la EII, se cuentan con alternativas tanto farmacológicas como quirúrgicas, el objetivo de la terapia médica es reducir la inflamación y posteriormente inducir y mantener la remisión clínica. Los medicamentos usados para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal incluyen a los *5 aminosalicilatos (5-ASA)* considerados como medicamentos de primera línea indicados en pacientes con CUCI leve a moderada, sus principales efectos adversos son náuseas, epigastralgia, diarrea, pancreatitis y menos común agranulocitosis, alveolitis y Síndrome de Stevens Johnson, *antibióticos* la mayor experiencia en estudios clínicos se tiene con el Metronidazol, utilizado en la enfermedad de Crohn, los efectos adversos descritos son sabor metálico y amargo en la boca, trastornos gastrointestinales leves, mareo, cefalea, neuropatía sensitiva, *corticosteroides* indicados en EII de moderada a grave, a pesar del uso de dosis altas de 5-ASA, los efectos secundarios a su uso crónico son anomalías en líquidos y electrolitos, hiperglucemia, hipertensión, incremento de la susceptibilidad a infecciones, osteoporosis, osteonecrosis, acné, dispepsia, miopatía, cataratas y síndrome de Cushing, *inmunomoduladores* derivados de la tiopurina, 6-Mercaptopurina (6-MP) y Azatioprina se utilizan para el tratamiento de pacientes con EII grave o en quienes son resistentes a esteroides o dependientes de estos medicamentos, sus efectos adversos pueden dividirse en tres categorías: idiosincráticos, asociados a dosis y posibles. La reacción idiosincrática más importante es la pancreatitis. El relacionado con la dosis es la supresión de la

médula ósea y por tanto un aumento en el riesgo de infecciones y como efecto adverso posible se ha planteado su asociación al desarrollo de linfomas, la ciclosporina A, utilizada para inducir la remisión en casos de CUCI con actividad grave y en los casos refractarios al tratamiento con esteroides intravenosos después de 7 a 10 días, las principales reacciones adversas son disfunción renal, temblor, hirsutismo, hipertensión, hiperlipidemia, hiperplasia gingival, hepatotoxicidad, parestesias, diarrea, encefalopatía, mielosupresión, convulsiones e infecciones por oportunistas. El Metotrexate se usa como tratamiento de inducción a la remisión o para prevenir recaídas en pacientes con EC refractarios o intolerantes al uso de Azatioprina o 6-Mercaptopurina, las reacciones adversas reportadas son náusea, vómito, diarrea, estomatitis, mielosupresión, hepatotoxicidad, neumonitis y efectos teratogénicos. Los *biológicos* (infiximab, adalimumab, certolizumab pegol y natalizumab) cuyas metas en su utilización son la inducción y mantenimiento de la remisión clínica, inducción y mantenimiento del cierre de fístulas, cicatrización de la mucosa y ahorro de esteroides, así como en pacientes refractarios a tratamiento convencional o en manifestaciones extraintestinales, por otra parte se han descrito como reacciones adversas a su uso la presencia de fiebre, escalofrío, urticaria e incluso anafilaxia, mayor incidencia de infecciones respiratorias y posible reactivación de enfermedades granulomatosas, así como manifestaciones similares a la enfermedad del suero, aumento en el número de infecciones graves, reacciones de hipersensibilidad poco comunes, neuritis óptica, uveítis, tiroiditis y enfermedad pulmonar y toxicidad hepática por citar algunas.

Aquellos pacientes quienes a pesar de un adecuado manejo médico, no responden al tratamiento instaurado, pueden ser candidatos a manejo quirúrgico. Es posible distinguir dos tipos de intervenciones, electivas y de urgencia, se sabe que la morbimortalidad en los casos de urgencia alcanza cifras de hasta 40%, por lo que en medida de lo posible, se preferirá la realización de procedimientos electivos. En CUCI el procedimiento electivo más utilizado en nuestros días es la proctocolectomía restaurativa con reservorio e ileoanoanastomosis. Cuando esto

no es posible dado que el paciente presenta complicaciones como un megacolon tóxico, colitis fulminante, perforación intestinal u obstrucción, el procedimiento quirúrgico de urgencia más apropiado en CUCI, es la colectomía total o subtotal con ileostomía terminal.

Por otro lado al hablar del manejo quirúrgico en la EC, además de la localización, es importante distinguir si se trata de un subtipo fistulizante u obstructivo. Cuando se afecta el intestino delgado el procedimiento más utilizado es la resección del segmento comprometido. Otros procedimientos empleados incluyen plastia de estenosis, bypass intestinal y la creación de ileostomías temporales. En caso de abscesos o fístulas, el manejo no difiere del que se da a aquellos pacientes que no cursan con EII.

Debido a la heterogeneidad de los cuadros clínicos posibles en los pacientes con EII, no es factible encasillarlos a todos en un solo algoritmo diagnóstico y terapéutico, lo que sí es posible es el estudio minucioso de aquellos pacientes en quienes dadas las características de presentación de su cuadro clínico, nos hagan pensar y sospechar en una enfermedad inflamatoria intestinal, donde un abordaje razonable permita confirmar o descartar cualquiera de estas patologías.

## RECOMENDACIONES

Puesto que la mayoría de los pacientes que padecen alguna de las variantes de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal son vistos en primera instancia por médicos generales, es de vital importancia, el conocimiento de la patología por parte de los mismos, debido a que si no se conoce, no podrá pensarse en ella como una posibilidad diagnóstica, esto influye negativamente en múltiples aspectos porque retrasa diagnósticos, aumenta costos de atención y desafortunadamente promueve el peregrinar del paciente de consultorio en consultorio en búsqueda de respuestas y mejoría.

Es indispensable recordar que en la EII su sobreposición o concomitancia con datos sugestivos de Síndrome de Intestino Irritable, obliga a la búsqueda intencionada de datos de organicidad, para iniciar un abordaje integral del paciente en cuestión.

Una vez instaurada la sospecha diagnóstica, referir al paciente con el respectivo especialista, mejorará de manera sustancial la calidad de vida y la evolución del paciente, ello no quiere decir que como médico de primer contacto, no se deban conocer las opciones terapéuticas disponibles. Al contrario, muchas veces el médico general se convierte en una de las fuentes de información y orientación más accesibles con las que cuenta el paciente y/o los familiares.

Y sobre todo no olvidar que como muchas otras enfermedades crónicas, el impacto que tienen en la vida de quienes las padecen incluye múltiples esferas, personal, familiar, física, laboral, escolar, sentimental, psicosocial, etc. Por lo que como médicos no sólo debemos limitarnos a brindar tratamiento al padecimiento orgánico, sino abarcar de manera lo más integral posible al paciente, logrando un manejo multidisciplinario.

“No hay enfermedades, sino enfermos”- Claude Bernard.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nasseri-Moghaddam S. Inflammatory Bowel Disease. *Middle East J Dig Dis* 2012;4:77-89
2. SIMIAN D, et al. *Rev Med Chile* 2013; 141: 1158-1165
3. López-Victoria A.B, et al. *Rev Invest Med Sur Mex*, Enero-Marzo 2013; 20 (1): 21-25
4. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease, 9th ed. Ed Saunders. 2010; 103-104: 2139-2205
5. Gassul M A, et al. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 4ª ed, Ed ARÁN. 2009, cap 1; 21-28
6. Albis C. H. Consenso Colombiano de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Revista Colombiana de Gastroenterología*. 2012; (27): 1-35
7. Dario V.R. Epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal: ¿por qué las diferencias entre Norteamérica y Latinoamérica? *Rev Col Gastroenterol* 2010; 25 (2): 1-3
8. Centers for Disease Control and Prevention. Inflammatory Bowel Disease. Epidemiology of the IBD. <http://www.cdc.gov/ibd/>
9. Walsh A. et al. Inflammatory Bowel Disease. *Prim Care Clin Office Pract* 38 (2011) 415–432
10. Scarpa M. et al. Epigenetics: Concepts and Relevance to IBD Pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:1982–1996
11. Sartor R. B. et al. Intestinal Microbes in Inflammatory Bowel Diseases *Am J Gastroenterol Suppl* 2012; 1:15– 21
12. *Cerf-Bensussan N. et al.* The immune system and the gut microbiota: friends or foes?. *Nature Reviews Immunology* 2010; 10: 735-744
13. Hakansson A. et al. Gut Microbiota and Inflammation. *Nutrients* 2011; 3: 637-682
14. Wallace T. C. Human gut microbiota and its relationship to health and disease. *Nutrition Reviews* 2011; 69(7):392–403
15. Vanderploeg R. et al. Influences of Intestinal Bacteria in Human Inflammatory Bowel Disease. *Infect Dis Clin N Am* 2010;24: 977–993

16. Sommer F. et al. The gut microbiota-masters of host development and physiology. *Nature Reviews Microbiology* 2013; 1-12
17. Tadataka Yamada, et al. Textbook of gastroenterology. Ed Blackwell P, ed 5th. 2009. Vol II; 58-61:409-441.
18. Kamada N. et al. Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology* 2013; 13: 321-335
19. Shanahan F. The microbiota in inflammatory bowel disease: friend, bystander, and sometime-villain. *Nutrition Reviews* 2012; 70(Suppl 1):31–37
20. Denizot J. et al. Importance of Bacteria as Trigger in Inflammatory Bowel Disease. *J Gastroint Dig Syst* 2012; S8: 1-9
21. Shih D. Q. et al. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(3): 390-400
22. Lees C. W. et al. Genetics of inflammatory bowel disease: implications for disease pathogenesis and natural history. *Expert Rev. Gastroenterol Hepatol* 2009;3 (5): 513-534
23. Henderson P. et al. Genes in inflammatory bowel disease: lessons from complex diseases. *Clinical Medicine* 2011; 11, (1): 8–10
24. McCauley J. L. et al. Genetics in Diagnosing and Managing Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2012; 41 :513–522
25. Beaugerie L. et al. Clinical, serological and genetic predictors of inflammatory bowel disease course. *World J Gastroenterol* 2012 August 7; 18(29): 3806-3813
26. Abraham C. et al. Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med.* 2009 November 19; 361(21): 2066–2078
27. Bernstein C. N. et al. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. Enfermedad inflamatoria intestinal: una perspectiva global 2009. 1-27
28. Ananthakrishnan A. N. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology* 2013; 9, (6): 367-374
29. Roberts S. E. Perinatal and early life risk factors for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2011; 17(6): 743-749



30. Molodecky N. A. et al. Environmental Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology & Hepatology* Volume 2010; 6, (5) 339-346
31. Vant M. H. *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis: From Epidemiology and Immunobiology to a Rational Diagnostic and Therapeutic Approach* 2012; 2: 17-22
32. Gardenbroek T. J. et al. The effect of appendectomy on the course of ulcerative colitis: a systematic review. *The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* 2011; 14: 545–554
33. Nielsen O. H. Influence of Smoking on Colonic Gene Expression Profile in Crohn's Disease. *PLoS ONE* 2009; 4(7): e6210: 1-8
34. Silva P. et al. Is Diet Involved in the Etiology of Ulcerative Colitis and Crohn's Disease? A Review of the Experimental and Epidemiological Literature. *IBD Monitor* 2011; 12: 14-22
35. Gil A. H. et al. Colitis ulcerosa. Aspectos generales y clínicos. *Cirugía Digestiva*, F. Galindo 2009; III-348, pág. 1-16.
36. Bermejo F. et al. Colitis Ulcerosa. Actualización. *Medicine*. 2012;11(5):266-74
37. Goldman's Cecil Medicine. Inflammatory Bowel Disease. 24th ed. Ed Elsevier 2011. 143: 913-921
38. Cabré E. et al. Manifestaciones y complicaciones de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Enfermedades hepáticas y digestivas*. 2010; 34: 483-496
39. Bradley F. et al. Definiciones, manifestaciones clínicas y diagnóstico de la enfermedad de Crohn. *Medicine*. 2012;11(5):257-65
40. Harikishan G. et al. Oral Crohn's disease without intestinal manifestations. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 2012; 4, Supplement 2 - Part 4: S431-S434
41. Sebastián-Domingo, JJ. El Síndrome del intestino irritable, ¿Ya no debe ser considerado un trastorno funcional? *Med Clin (Barc)*. 2013;140(9):403–405
42. Mearin, F. et al. Síndrome del intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal: ¿Alguna conexión? *Gastroenterol Hepatol*. 2009;32(5):364–372

43. Geijo-Martínez, F. et al. Síndrome del intestino irritable. *Medicine*. 2012;11(6):325-30
44. Remes-Troche, J. M. et al. Guías clínicas de diagnóstico y tratamiento en gastroenterología del síndrome de intestino irritable. Cuadro clínico y criterios diagnósticos. *Rev Gastroenterol Mex*, Vol. 74, Núm. 1, 2009
45. Mearin, F. Trastornos funcionales digestivos. ¿Es suficiente cumplir los criterios clínicos para diagnosticar el síndrome del intestino irritable o hay que realizar exploraciones complementarias? *Gastroenterol Hepatol*. 2009;31(6):392-3
46. Yamamoto Furusho, J.K. Enfermedad inflamatoria intestinal. Aspectos básicos y clínicos. Ed. Alfil, ed. 2010; 37-192
47. Gomollón, F. et al. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol*. 2012. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2012.11.001>
48. Walsh, A.J. et al. Comparing disease activity indices in ulcerative colitis. *Journal of Crohn's and Colitis* (2014) 8, 318–325
49. Ullman, T. Assessing clinical activity in Crohn's disease. *Gastroenterology & Endoscopy News*. 2009; (1):16-18
50. Garcia Vilela, E. Evaluation of inflammatory activity in Crohn's disease and ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2012 March 7; 18(9): 872-881
51. Ponce, J. et al. Enfermedad de Crohn. Ed. Elsevier, ed 2011. Sección III. Capítulo 25; 293-304
52. Paine, E.R. Colonoscopic evaluation in Ulcerative colitis. *Gastroenterology Report* (2014) 1–8, doi:10.1093/gastro/gou028
53. Jung, S-A. Differential diagnosis of inflammatory bowel disease: What is the role of colonoscopy? *Clin Endosc* 2012;45:254-262
54. Castaño, R. Ileocolonoscopia en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Col Gastroenterol* / 25 (3) 2010
55. Gatta, G. Crohn's disease imaging: A review. *Crohn's disease imaging: A review*. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012. ID 816920; 1-15.

56. Calabrese, E. Ultrasound of the small bowel in Crohn's disease. *International Journal of Inflammation*. 2012. Article ID 964720; 1-6.
57. Artal, D. et al. New imaging modalities in inflammatory bowel disease. *Semin Colon Rectal Surg* 2012; 23:51-64 2012
58. Dambha, F. et al. Diagnostic imaging in Crohn's disease: What is the new gold standard? *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 28 (2014) 421–436
59. Albert J. G. Small bowel imaging in managing Crohn's disease patients. *Gastroenterology Research and Practice*. 2012, Article ID 502198, 1-7
60. Islam, R. S. et al. Current place of capsule endoscopy in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis Monit* 2012; 12(4):143
61. Vermeire, S. et al. (Auto) Antibodies in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin N Am* 37 (2009) 429–438
62. Tesija-Kuna, A. Serological markers of inflammatory bowel disease. *Biochemia Medica* 2013; 23(1):28–42
63. Rodríguez-Moranta, F. Calprotectina fecal en el diagnóstico de enfermedades inflamatorias. *Gastroenterol Hepatol*. 2013;36(6):400-406
64. López-Victoria, A.B. et al. Biomarcadores tradicionales y novedosos en el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Invest Med Sur Mex*, Enero-Marzo 2013; 20(1):21-25
65. Tanaka, T. et al. Recent advances in pathobiology and histopathological diagnosis of inflammatory bowel disease. *Pathology Discovery* 2013: 1-6
66. Cornaggia, M. et al. Chronic idiopathic inflammatory bowel diseases: the histology report. *Digestive and Liver Disease* 43S (2011) S293–S303
67. DiLauro, S. et al. Ileitis: When it is not Crohn's disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2010 August ; 12(4): 249–258
68. Sonu, I. et al. Clinical pharmacology of 5-ASA compounds in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin N Am* 39 (2010) 559–599
69. Bosworth, B. et al. 5-ASAs in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & endoscopy news*. 2011:49-57.

70. Freeman, H. J. Medical management of ulcerative colitis with a specific focus on 5-Aminosalicylates. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology* 2012;5 77–83
71. Adkinson, N. F. et al. *Middleton's Allergy: Principles & practice. Glucocorticosteroids*. Ed Elsevier, ed 8th. 2014; 99: 1578-1601
72. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Ed McGraw-Hill, ed 12<sup>a</sup> 2012. 59: 1587-1612
73. Fotoohi, A.K. Thiopurines: Factors influencing toxicity and response. *Biochemical Pharmacology* 79 (2010) 1211–1220
74. Firestein, S. et al. *Kelley's Textbook of Rheumatology*, Ed. Elsevier. 9th ed, 2012. 61: 917-938
75. Mandell, G.L. et al. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Ed Elsevier, ed 7<sup>th</sup> 2010. 29:419-426
76. Ahluwalia, J.P. Immunotherapy in inflammatory bowel disease. *Med Clin N Am* 96 (2012) 525–544
77. Lee, T.W. Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  monoclonal antibodies in the treatment of inflammatory bowel disease: clinical practice pharmacology. *Gastroenterol Clin N Am* 39 (2010) 543–557
78. Koo, S. Infectious Complications associated with immunomodulating biologic agents. *Infect Dis Clin N Am* 24 (2010) 285–306
79. Khan, A.R. et al. Helminth therapies: Translating the unknown unknowns to known knowns. *International Journal for Parasitology* (2013): 1-7
80. Fallon, P.G. et al. *Pathogen-Derived Immunomodulatory Molecules*. Ed Landes Bioscience, ed 2009. 12:157-166
81. Latella, G. Role of surgery in severe ulcerative colitis in the era of medical rescue therapy. *World J Gastroenterol* 2012 August 7; 18(29): 3833-3838
82. Baik, S.H. et al. A Comprehensive Review of Inflammatory Bowel Disease Focusing on Surgical Management. *J Korean Soc Coloproctol* 2012;28(3):121-131
83. Chandra, R. et al. The Surgical Options and Management of Intestinal Crohn's Disease. *Indian J Surg* (November–December 2011) 73(6):432–438

84. Yamamoto, t. et al. Surgery for luminal Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2014 January 7; 20(1): 78-90
85. Averboukh, F. et al. Colorectal carcinoma in inflammatory bowel disease: a comparison between Crohn's and ulcerative colitis. The Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. 2011: 13, 1230–1236
86. Mudter, J. Cancer risk in IBD: How to diagnose and how to manage DALM and ALM. *World J Gastroenterol* 2011 July 21; 17(27): 3184-3191
87. Barreto Zúñiga, R. Cromoendoscopia. *Revista de Gastroenterología de México* 2010; Supl.1(75):169-172
88. Lee, J.E. et al. Nutritional modulators of ulcerative colitis: Clinical efficacies and mechanistic view. *World J Gastroenterol* 2013 February 21; 19(7): 994-1004
89. Yamamoto, E. et al. Review article: diet and inflammatory bowel disease epidemiology and treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 2009. 30, 99–112
90. Olendzki, B.C, et al. An anti-inflammatory diet as treatment for inflammatory bowel disease: a case series report. *Nutrition Journal* 2014, 13:5
91. Camacho Martel, L. Apoyo y tratamiento psicológico en la enfermedad inflamatoria intestinal: relación médico-paciente. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32(Supl 2):13-18
92. Moser, G. Depresión y ansiedad en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2009;32(Supl 2):9-12

Universidad Autónoma del Estado de México  
Facultad de Medicina

**Anexo I**

Instrumento de recolección de la información del trabajo de investigación.....  
“ ”

Apellido del autor, iniciales del nombre			
Titulo del tema			
Titulo de la revista	Año:	; Núm.	: pp
Resumen			