
Colitis ulcerosa

PID_00262572

Dra. Ingrid Ordás

Temps mínim de dedicació recomanat: 2 hores



Dra. Ingrid Ordás

Metge especialista sènior del Servei de Gastroenterologia de l'Hospital Clínic de Barcelona. Doctora per la Universitat de Barcelona (UB) i investigadora del CIBER-EHD i IDI-BAPS. És professora clínica del Grau de Medicina de la Universitat de Barcelona i del Màster d'Endoscòpia Digestiva Avançada Diagnòstica i Terapèutica de la UB. La seva línia de recerca principal és l'avaluació de la EI mitjançant tècniques d'imatge, principalment amb ressonància magnètica. És autora de més de 50 publicacions en revistes indexades.

Índex

Introducció	5
Objectius	6
1. Fisiopatologia	7
2. Classificació de la malaltia	9
3. Avaluació diagnòstica	10
3.1. Manifestacions clíniques	10
3.2. Dades de laboratori	12
3.3. Radiografia simple d'abdomen	13
3.4. Endoscòpia	13
3.5. Histologia	16
4. Tractament	17
4.1. Tractament mèdic	17
4.1.1. Proctitis	17
4.1.2. Colitis esquerra i colitis extensa lleu o moderada	18
4.1.3. Colitis ulcerosa greu	19
4.1.4. Colitis crònica activa o corticodependent	20
5. Colectomia	22
6. Apèndix	23
6.1. Punts clau en el diagnòstic de la colitis ulcerosa	23
6.2. Punts clau en la colitis ulcerosa greu	23
7. Abreviatures	24
Bibliografia	25

Introducció

El terme malaltia inflamatòria intestinal (MII) s'utilitza de manera genèrica per a referir-se a malalties inflamatòries de tipus crònic que tenen un curs recidivant i són d'etiologia desconeguda. Engloba, bàsicament, la colitis ulcerosa (CU) i la malaltia de Crohn (EC). En la CU, la inflamació es limita exclusivament al còlon i afecta de forma pràcticament constant el recte, estenent-se de manera proximal i contínua en una longitud variable. El curs de la malaltia sol ser en forma de brots d'activitat (durant els quals el grau d'inflamació augmenta i s'aguditza); és imprevisible el nombre, la periodicitat i la gravetat d'aquests. Els brots d'activitat se segueixen (espontàniament o induïts pel tractament) amb períodes de remissió de durada variable. En la CU, apareix un infiltrat inflamatori mixt en la làmina pròpia, que altera l'arquitectura glandular, amb acumulacions de neutròfils a les criptes formant microabscessos. La CU i l'MC comparteixen diverses característiques epidemiològiques, immunològiques i clíniques, fins al punt que entre un 5 i un 10% dels casos resulten indistingibles des del punt de vista diagnòstic i es classifiquen, en aquest context, com a colitis indeterminada.

En termes generals, la MII és més prevalent en països desenvolupats i en zones urbanes. La incidència de la CU varia entre 5 i 18 casos per 100.000 habitants. Les incidències més altes apareixen en països del nord d'Europa, Canadà i Estats Units, mentre que els països del sud d'Europa, Àsia i Àfrica tenen incidències més baixes. La taxa de prevalença és unes 15-20 vegades la taxa d'incidència. A Espanya s'ha documentat, en els últims anys, un augment important de la taxa d'incidència bruta per 100.000 habitants de MII, amb un augment de 4,08 en el període 1954-1993 a 17,17 en el període 2000-2010, i un increment una mica més marcat en la CU (2,64 a 11,47) que en l'MC (2,59 a 5,70). A Espanya no s'han observat diferències en la incidència o prevalença d'ambdues malalties entre les poblacions rural i urbana, ni tampoc en relació amb el nivell socioeconòmic.

A pesar que es pot presentar a qualsevol edat, hi ha un pic d'incidència en la segona i tercera dècada, i entre el 10 i el 15% dels casos es diagnostiquen per sobre dels 60 anys (en aquestes situacions, les formes extenses de la malaltia són menys freqüents). En relació amb el sexe, la incidència és similar en homes i dones.

Objectius

Els objectius que l'estudiant ha d'assolir amb l'estudi d'aquest material són els següents:

- 1.** Adquirir les capacitats teòriques per fer l'abordatge diagnòstic d'un pacient amb colitis ulcerosa.
- 2.** Conèixer i interpretar les principals proves complementàries per al diagnòstic i monitorització de la malaltia.
- 3.** Identificar les principals complicacions de la malaltia.
- 4.** Conèixer els tractaments mèdics i adequar el seu ús en els diferents escenaris clínics que pot presentar la malaltia.
- 5.** Identificar quan un pacient amb colitis ulcerosa requereix tractament quirúrgic.

1. Fisiopatologia

En la CU, la inflamació intestinal apareix com a conseqüència d'una resposta immune anòmala a components de la llum intestinal en individus genèticament predisposats.

En individus sans, la mucosa intestinal es manté en un estat d'inflamació controlada (fisiològica). El manteniment d'aquesta homeòstasi requereix una resposta activa de tolerància enfront dels antígens de la dieta i de la microbiota intestinal, la qual cosa permet conservar la capacitat de respondre de forma efectiva enfront dels patògens. Errors en la interpretació de l'estímul o en la regulació de la resposta immune produeixen un desequilibri entre els factors proinflamatoris i els antiinflamatoris, i contribueixen a l'aparició d'aquesta entitat. L'etiologia de la CU és multifactorial i hi estan implicades interaccions complexes entre els factors genètics i els ambientals. En la CU, el grau de concordança, tant en bessons monozigòtics com dizigòtics (10% i 3%, respectivament), suggereix un paper menor dels factors genètics en comparació de l'MC. En diversos estudis d'escombratge genòmic s'ha posat de manifest que tant l'MC com la CU són malalties poligèniques complexes i ja s'han descobert 163 gens/locus que confereixen una predisposició per a la MII, la majoria (110) són gens de susceptibilitat comuna per a l'MC i per a la CU; 30 confereixen susceptibilitat solament per a l'MC; i 23 solament per a la CU, la qual cosa suggereix que en la majoria dels casos són factors no genètics els que determinen el fenotip de la MII. La influència dels factors ambientals en l'etiopatogènia encara és un dels aspectes més difícils d'establir. Entre els múltiples factors ambientals estudiats solament la influència del tabaquisme i de l'apendicectomia han estat corroborats per diversos estudis.

La CU tendeix a aparèixer en no fumadors i exfumadors, mentre que el tabac augmenta el risc de desenvolupar una MC.

Així, en els pacients fumadors, el risc relatiu de patir una CU és de 0,26, mentre que el risc relatiu per a l'MC és de 3,5. L'apendicectomia, especialment quan es realitza en edats primerenques, protegeix enfront del desenvolupament de la CU. S'ha establert que l'*oddsratio* per a desenvolupar-la entre els individus apendicectomitzats és de 0,3 en comparació dels no intervinguts.

No hi ha evidències que associïn l'aparició de la MII amb determinats components de la dieta, ni que un canvi en els hàbits alimentaris alteri la seva evolució.

Fins a l'actualitat, tampoc no s'ha aportat cap prova concloent sobre el possible paper d'agents microbians específics, però s'ha comprovat que l'aparició d'una infecció intestinal per gèrmens comuns (p. ex., *Campylobacter*, *Salmonella*, etc.) se segueix d'un increment del risc d'iniciar una MII, sobretot l'any que segueix el procés infecciós. Durant els brots de la malaltia, també és més freqüent la superinfecció intestinal per enterobacteris, i també per *Clostridium difficile*. L'ansietat, la depressió o l'estrès no constitueixen factors de risc; l'augment de la incidència dels trastorns psiquiàtrics en aquests pacients s'interpreta com a fenòmens reactius al procés intestinal crònic.

2. Classificació de la malaltia

Segons la classificació de Mont-real, la CU es classifica en tres categories en funció de l'extensió de la malaltia (taula 1).

Conèixer el grau d'extensió de les lesions des del moment del diagnòstic té un elevat valor com a factor pronòstic (és el principal en el diagnòstic) i com a dada per a definir l'estratègia terapèutica (oral, tòpica o combinada) o l'avaluació posterior del risc de displàsia i desenvolupament del càncer colorectal.

Taula 1. Localització de la colitis ulcerosa. Classificació de Mont-real

Categoria	Extensió
Proctitis (I1)	Malaltia limitada al recte, distal a la unió rectosigmoïdal.
Colitis esquerra (I2)	Compromís distal a l'angle esplènic, però proximal al recte.
Colitis extensa / panniculitis (I3)	Extensió proximal a l'angle esplènic (còlon transvers o còlon dret).

En el moment del diagnòstic, un 30% dels pacients tenen una malaltia distal, limitada al recte (I1), un 30-50% presenten una afectació fins al còlon descendent (I2) i un 20% dels casos debuten com a colitis extensa (I3). Si bé es tracta d'un procés recidivant, el curs de la malaltia al llarg del temps està relacionat amb la gravetat i l'extensió de la inflamació en el moment del diagnòstic. En els casos menys greus amb lesions limitades al recte (I1) i al còlon esquerre (I2), la malaltia sol romandre estable en aquesta localització sense estendre's proximalment (70% dels casos). En el 30% restant, la inflamació es pot estendre de forma proximal en algun moment de l'evolució; quan això ocorre, la malaltia sol adquirir un curs greu amb una major probabilitat de refractarietat al tractament mèdic. En un 10% dels casos, pot adquirir un curs fulminant amb afectació de tot el còlon, dilatació i, fins i tot, perforació (megacòlon tòxic; vegeu capítol complicacions sistèmiques).

3. Avaluació diagnòstica

Igual que succeeix amb l'MC, no hi ha dades que de forma patognomònica permetin establir el diagnòstic de CU. El diagnòstic s'ha de basar en un conjunt de dades clíniques, de laboratori, d'endoscòpia i una histologia compatible.

L'anamnesi i l'exploració física han d'incloure antecedents d'ingesta de fàrmacs (antibiòtics o antiinflamatoris no esteroïdals [AINEs]), viatges recents, infeccions gastrointestinals, característiques de l'hàbit intestinal: freqüència, consistència de la femta, presència de sagnat (rectorràgia o hematoquèzia), deposicions nocturnes, urgència defecatòria, tenesme i símptomes sistèmics. En l'exploració física, es recomana observar l'estat nutricional, calcular l'índex de la massa corporal (IMC), la presa de les constants, inspeccionar les mucoses, la pell, els ulls i les articulacions. En tots els casos, s'ha d'explorar l'abdomen i la regió perianal per a poder establir el diagnòstic diferencial amb l'MC.

3.1. Manifestacions clíniques

Les manifestacions clíniques principals són la diarrea amb sang i moc, la urgència defecatòria i el dolor abdominal. En general, la intensitat dels símptomes i els signes es correlacionen amb la gravetat i l'extensió de la malaltia. És habitual que els símptomes hagin estat presents durant setmanes, fins i tot mesos, quan el pacient consulta, la qual cosa posa en relleu l'inici insidiós característic de la malaltia. En altres casos, el seu començament pot ser més agut, similar a un quadre infecciós. Finalment, alguns pacients refereixen una història d'episodis intermitents, autolimitats, de diarrea amb sang que han estat suficientment lleus per a no realitzar una consulta mèdica. L'afectació rectal és gairebé constant i responsable de l'aparició d'urgència i tenesme. Quan l'afectació és solament rectal, la femta pot ser normal i, fins i tot, hi pot haver restrenyiment «paradoxal». En aquests casos, l'emissió de sang sola o que taca la superfície de la femta pot ser confosa amb un sagnat hemorroidal, però el pacient amb proctitis també presenta sovint una emissió de moc tenyit de sang i urgència defecatòria. Si l'afectació és extensa i greu, les deposicions són líquides i freqüents, contenen sang i moc, i també sol aparèixer dolor abdominal. Els brots d'intensitat moderada o greu es poden associar a símptomes sistèmics amb febre i afectació de l'estat general. Els signes físics són inespecífics. En els casos lleus, l'exploració és normal, i en els greus es pot apreciar una distensió abdominal i dolor a la palpació de forma difusa. En els casos més greus es detecta febre, taquicàrdia i, fins i tot, hipotensió. El conjunt de símptomes i signes de la malaltia, juntament amb exploracions complemen-

tàries senzilles (hemoglobina, albúmina sèrica, proteïna C reactiva [PCR]) i radiològiques (radiografia simple d'abdomen), permeten establir amb fiabilitat la gravetat del quadre clínic.

El grau d'activitat de la CU té implicacions tant terapèutiques com de pronòstic, d'aquí la seva importància en la pràctica clínica diària. La majoria dels índexs elaborats per a quantificar el grau d'activitat tenen en compte tant les variables clíniques com les analítiques, i cap d'aquests no ha estat validat; el més utilitzat és l'índex de Truelove-Witts, que ha estat adaptat a la classificació de Mont-real (taules 2 i 3).

Aquest índex classifica la intensitat de l'activitat en remissió (si no hi ha símptomes de colitis) en lleu, moderada o greu. El desavantatge principal d'aquest índex és que no té en compte l'extensió de la malaltia, per la qual cosa en alguns casos (especialment en la proctitis on és poc freqüent l'alteració dels paràmetres analítics, independentment de la gravetat del brot) perd gran part del seu valor. Hi ha altres índexs que valoren l'activitat segons les troballes endoscòpiques o histològiques, o, fins i tot, de forma combinada; no obstant això, no s'ha aconseguit establir una bona correlació de les variables clíniques, endoscòpiques i histològiques, de manera que se solen utilitzar solament en el context d'assajos clínics. Finalment, cal destacar que, especialment en les colitis extenses amb afectació moderada-greu, l'alteració dels paràmetres biològics que actuen com a reactants de fase aguda (plaquetes, fibrinogen i, especialment, la PCR), o de proteïnes com ara l'albumina o electròlits, sol presentar una bona correlació amb la gravetat dels brots i, encara que no s'inclouin en la majoria dels índexs, s'han de monitoritzar de forma estreta en tots els pacients per a avaluar la resposta terapèutica.

Taula 2. Gravat de la colitis ulcerosa. Classificació de Mont-real

Gravat	Símptomes
Remissió (S0)	Absència de símptomes
Lleu (S1)	≤ 4 deposicions/dia (+/- sang) Sense febre ni afectació de l'estat general Marcadors inflamatoris normals
Moderada (S2)	4-6 deposicions/dia (+/- sang) Afectació lleu de l'estat general Elevació moderada marcadors inflamatoris
Greu (S3)	≥ 6 deposicions/dia (sang) Taquicàrdia (FC ≥ 90) * Febre * Anèmia (Hb < 10 g/dl) * Afectació de l'estat general *

* Qualsevol d'aquests o tots.

Taula 3. Criteris per a avaluar la gravetat de la colitis ulcerosa

Criteria	Lleu	Greu	Fulminant
Deposicions (nre./dia)	< 4	> 6	> 10
Sang en femta	Intermitent	Freqüent	Constant
Temperatura (°C)	Normal	> 37,5	> 38
Pols	Normal	> 90	> 90
Hemoglobina (g/L)	Normal	70-100	< 70
Rx abdomen	Normal	Aire en intestí prim Edema paret	Dilatació còlon
Exploració	Normal	Dolor a la palpació	Distensió, peritonisme

Basat en els criteris de Truelove i Witts. El brot moderat inclou les característiques de lleu i greu.

3.2. Dades de laboratori

Els paràmetres de laboratori són un reflex de la gravetat de la inflamació i de la pèrdua de sang en femta (anèmia ferropènica). En els casos moderats i greus, hi sol haver leucocitosi amb neutrofilia, trombocitèmia i elevació de la PCR. La sensibilitat de la PCR per al diagnòstic de l'activitat inflamatòria en el cas de la CU és del 50%; per tant, la normalitat d'aquest marcador no assegura l'absència d'activitat de la malaltia. La determinació en femta de calprotectina, una proteïna molt abundant en el citoplasma dels neutròfils, té una alta sensibilitat i especificitat en el moment del diagnòstic per a distingir la CU de la patologia funcional, i durant el seguiment per a la detecció d'activitat subclínica. La precisió diagnòstica d'aquest biomarcador és superior al de la PCR. Un valor de calprotectina inferior a 150 mg/kg té una elevada sensibilitat (79%) i especificitat (75%) per al diagnòstic de la remissió endoscòpica. No obstant això, els valors de calprotectina tenen una elevada variabilitat en els casos d'activitat moderada-greu, fins i tot en diferents deposicions d'un mateix pacient. Per aquest motiu, la calprotectina fecal és un bon biomarcador d'activitat, però no de gravetat. En la malaltia greu és comuna la hipoalbuminèmia, que és un reflex de la disminució de la ingesta i de la pèrdua entèrica d'aquesta proteïna per mitjà de la mucosa ulcerada. Les alteracions dels electrolits, sobretot la hipopotassèmia, estan relacionades amb la intensitat de la diarrea. Es recomana, de forma sistemàtica, la realització d'estudis microbiològics de la femta per a descartar causes de diarrea infecciosa. Alguns autors recomanen la determinació del *Clostridium difficile* en femta, fins i tot en absència de presa d'antibiòtics previs a l'inici dels símptomes de diarrea, atesa l'elevada prevalença d'aquest patògen en pacients amb MII. En els casos de colitis greu refractària al tractament mèdic, està indicat fer una rectosigmoidos-

còpia amb presa de biòpsies per a descartar una sobreinfecció/reactivació per citomegalovirus (CMV) mitjançant la immunohistoquímica o la quantificació del DNA viral mitjançant la PCR .

3.3. Radiografia simple d'abdomen

En la CU, la radiografia simple d'abdomen pot aportar dades indicatives sobre l'extensió de la malaltia. Els segments de còlon amb malaltia activa, en general, no contenen restes fecals. En casos de molt llarga evolució, el diàmetre del còlon s'estreny i desapareixen les haustres, per a donar lloc a un patró de còlon tubulitzat. Per contra, una dilatació significativa (diàmetre superior a 7 cm) en un pacient amb malaltia activa indica la presència de megacòlon; en aquests pacients, està contraindicada la pràctica d'una colonoscòpia completa per l'elevat risc de perforació.

3.4. Endoscòpia

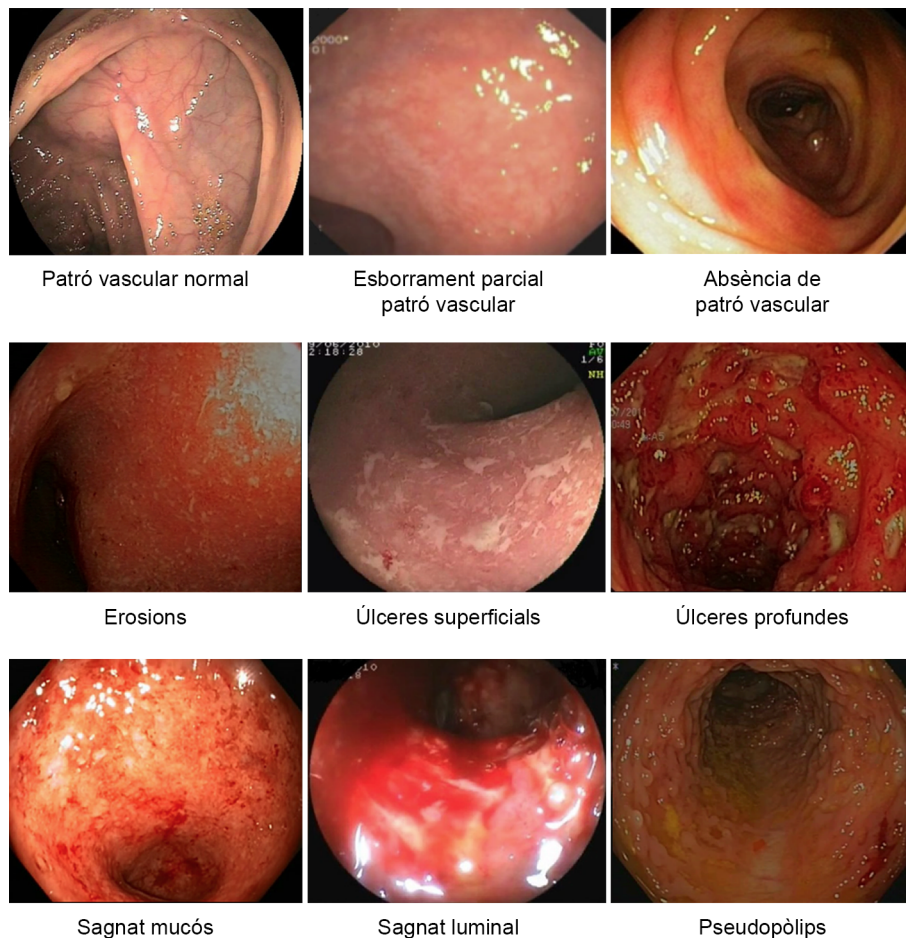
L'endoscòpia és, sens dubte, l'eina que aporta una major precisió diagnòstica a l'hora d'establir el diagnòstic de la malaltia. És una tècnica molt sensible per a avaluar les lesions de la mucosa i permet, a més, la presa de biòpsies per a establir un diagnòstic amb major certesa. La colonoscòpia proporciona una informació valuosa per a distingir l'MC de la CU, i també en el diagnòstic diferencial d'aquestes amb altres entitats. La descripció detallada de les diferents lesions i l'extensió d'aquestes en el moment del diagnòstic és crucial per a establir el diagnòstic diferencial entre l'MC i la CU, ja que una vegada establert el tractament pot resultar confús discriminar les troballes, com ara l'afectació segmentària o difusa i l'absència d'afectació rectal, atribuïble a tractaments tòpics. Desafortunadament, el diagnòstic diferencial entre ambdues entitats no sempre és possible. En aquestes situacions, parlem de colitis no catalogada o colitis indeterminada (10-15%) i és relativament freqüent la ulterior classificació a MC diversos anys després d'haver requerit una coloproctectomia.

En el moment de fer el diagnòstic, la colonoscòpia ha de ser completa i incloure una ileoscòpia, ja que el coneixement de la localització i extensió de les lesions és imprescindible per a guiar les opcions terapèutiques i per a establir el pronòstic de la malaltia. Si l'activitat **inflamatòria és greu**, l'avaluació completa del còlon pot esperar l'obtenció de resposta al tractament, almenys parcial (vegeu més avall punts clau en el diagnòstic).

En la CU activa, l'aspecte més típic és el d'una mucosa eritematosa, amb esborrament parcial o total del patró vascular, friable, d'aspecte granular, amb erosions i úlceres, exsudat mucós o sagnat mucós espontani en els casos més greus (figura 1). En el cas de la CU, a diferència de l'MC, les úlceres sempre apareixen sobre àrees de mucosa inflamada. Les lesions s'inicien en el recte i a partir d'aquí s'estenen de forma proximal i contínua en una extensió variable (vegeu classificació de la malaltia, taula 1). La presència d'un recte endoscòpicament normal constitueix un fort argument en contra de la CU, tret que el

pacient hagi rebut tractament tòpic recentment o pateixi una colangitis esclerosant associada. En pacients amb colitis distal (principalment proctitis), en ocasions s'identifica una afectació apedaçada en el fons cecal. L'ili terminal és habitualment normal, encara que al voltant del 20% dels pacients diagnosticats de panniculitis es poden identificar signes inflamatoris lleus (ileïtis per reflux; «backwash ileitis»). La presència de pseudopòlips o pòlips de tipus inflamatori tradueix cronicitat (teixit de cicatrització i regeneració de la mucosa). En els casos de llarga evolució, s'observa un estrenyiment de la llum i una pèrdua d'haustració que confereixen un aspecte de còlon tubulitzat i escurçat.

Figura 1.



L'índex endoscòpic més utilitzat per a quantificar la gravetat de la malaltia és l'índex de Mayo, amb un rang de puntuació que va del 0 (remissió) al 3 (malaltia greu) (taula 4). Recentment s'ha desenvolupat i validat un altre índex de gravetat endoscòpica denominat UCEIS (*Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*) que incorpora com a paràmetres el patró vascular, el sagnat mucós i les úlceres amb diferents rangs de puntuació per a cadascuna de les lesions (taula 5). Cap d'aquests dos índexs té en compte l'extensió de la malaltia. La puntuació s'aplica al segment en què es localitzen les lesions de major gravetat.

En l'escenari clínic de **CU greu**, la colonoscòpia completa és una contraindicació relativa pel risc de complicacions associades (megacòlon o perforació). En aquestes situacions, l'exploració ha de ser realitzada per endoscopistes experts, amb una insuflació mínima i amb CO₂ si es disposa d'aquesta modalitat. Una **rectosigmoidoscòpia** és suficient per a avaluar la gravetat de les lesions i en tots els casos està indicada l'obtenció de biòpsies per a descartar una sobreinfecció per CMV. En realitat, en la fase activa, la **colonoscòpia completa** no aporta informació rellevant per al maneig i, per tant, es desaconsella en el moment inicial.

Taula 4. Índex endoscòpic Mayo

Descripció de les lesions

Mayo 0 (remissió)	Patró vascular normal, absència de lesions
Mayo 1 (lleu)	Esborrament parcial del patró vascular Eritema lleu
Mayo 2 (moderada)	Absència del patró vascular Eritema intens Friabilitat Erosions
Mayo 3 (greu)	Úlceres Sagnat mucós espontani

Taula 5. Índex endoscòpic UCEIS

Lesió	Puntuació	Descripció de les lesions
Patró vascular	Normal (0) Esborrament parcial (1) Absència completa (2)	Patró vascular amb arborització capil·lar clara Patró vascular apedaçat Absència completa del patró vascular
Hemorràgia	No (0) Mucosa (1) Luminal mínima (2) Luminal moderada o intensa (3)	Sense sang visible Punts de sagnat mucós Restes hemàtics escassos a nivell luminal Sagnat luminal franc o sagnat mucós actiu
Erosions i Úlceres	No (0) Erosions (1) Úlceres superficials (2) Úlceres profundes (3)	Sense erosions ni úlceres Defectes plans en la mucosa ≤ 5 mm amb fibrina Úlceres mucoses > 5 mm amb vores planes Úlceres amb vores sobreelevades

Segons l'índex de Mayo, es considera remissió endoscòpica una puntuació de 0 o 1. No obstant això, alguns estudis utilitzen una definició més estricta i consideren exclusivament una puntuació de 0 com a remissió. Per resposta endoscòpica s'accepta el descens d'un punt o més en la puntuació global. Quant a l'UCEIS, fins al moment no hi ha consens pel que fa a quina puntuació s'ha de considerar com una resposta ni remissió.

3.5. Histologia

Com ja hem comentat abans, la CU és una malaltia que afecta fonamentalment la mucosa del còlon, amb una participació gairebé constant (95% dels casos) de la mucosa rectal i una extensió proximal variable, però sempre contínua. Macroscòpicament, la mucosa afectada té un aspecte granular i hiperèmic, però no sempre presenta ulceracions. Quan aquestes estan presents, comencen com a erosions superficials petites que poden progressar fins a afectar tot el grossor de la mucosa. Des del punt de vista microscòpic, en la fase d'activitat de la malaltia, la mucosa mostra un infiltrat difús de limfòcits i cèl·lules plasmàtiques amb congestió de capil·lars i vècules. També s'observen neutròfils, predominantment en la llum de les criptes, on poden formar petits abscessos de cripta. Aquesta troballa resulta útil per a diferenciar la malaltia d'altres processos inflamatoris de l'intestí, com ara la colitis infecciosa, en què els neutròfils s'acumulen entre les cèl·lules epitelials de les criptes més que a la llum d'aquestes. Les criptes presenten de forma característica una reducció del nombre de cèl·lules mucoides, amb distorsió i ramificació a la base. Quan l'activitat de la malaltia disminueix, espontàniament o pel tractament, l'infiltrat inflamatori es redueix, els abscessos de la cripta desapareixen i la població de cèl·lules mucoides es recupera. L'arquitectura de les criptes, en canvi, roman alterada, amb escurçament, ramificació o, fins i tot, desaparició d'aquestes.

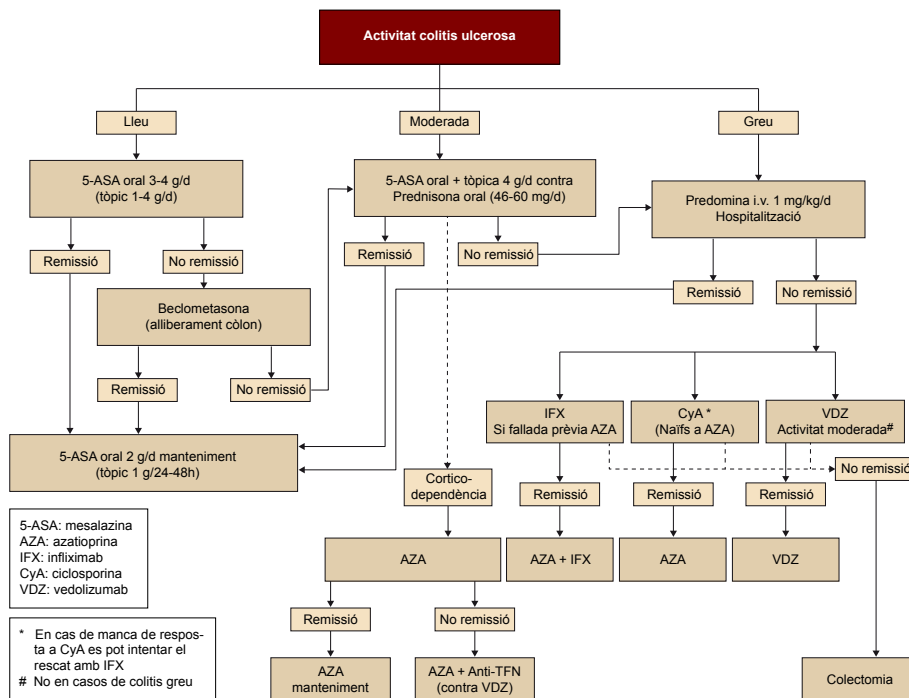
La inflamació recurrent pot donar lloc a l'aparició de canvis permanents característics, com és la fibrosi.

Els canvis histològics crònics (fibrosi) es tradueixen des d'un punt de vista macroscòpic en la desaparició de les haustres i la retracció longitudinal del còlon, la qual cosa propicia l'escurçament i un aspecte tubulitzat en els casos de llarga evolució. Després d'una ulceració greu de la mucosa, la curació pot ser irregular, cosa que dona com a resultat la projecció de porcions de la mucosa cap a la llum intestinal (pseudopòlips inflamatoris).

4. Tractament

L'objectiu del tractament mèdic és induir i mantenir la remissió clínica evitant l'ús perllongat de corticoides. A llarg termini, els objectius del tractament inclouen la prevenció de la discapacitat associada a una malaltia crònica recidivant, i també evitar la colectomia i la displàsia / càncer colorectal. Els símptomes principals sobre els quals s'ha d'aconseguir la remissió inclouen la diarrea i el sagnat rectal. De la mateixa manera que en l'MC, el tractament ha de ser individualitzat segons les característiques de la malaltia, fonamentalment en funció de la localització de les lesions, la gravetat del brot i la resposta a tractaments previs o concomitants. En la figura 2, es resumeix l'algorisme terapèutic.

Figura 2.



4.1. Tractament mèdic

4.1.1. Proctitis

En pacients amb proctitis lleu o moderada, amb lesions que no s'estenen més enllà dels 15-20 cm del marge anal, el tractament tòpic amb mesalazina és més eficaç que l'administració oral del mateix fàrmac.

El tractament inicial a escollir és la mesalazina, que pot ser administrada en forma de supositoris. La dosi òptima per a la inducció de la remissió és d'1-2 g/dia. Els glucocorticoides tòpics (p. ex., triamcinolona escuma rectal) ofereixen una alternativa a l'administració local de la mesalazina en cas d'intolerància, encara que són menys eficaços que aquesta. Solament un estudi ha avaluat l'eficàcia del tractament tòpic combinat de glucocorticoides-mesalazina i mesalazina sola; la combinació és discretament superior a la monoteràpia, per la qual cosa aquesta estratègia es pot assajar en pacients amb una resposta incompleta a la mesalazina tòpica. Una vegada aconseguida la remissió, els pacients han de fer el tractament de manteniment per a evitar la recidiva, amb mesalazina tòpica en forma de supositoris (1 g) administrats en dies alterns. És recomanable mantenir el tractament de manteniment almenys un any.

4.1.2. Colitis esquerra i colitis extensa lleu o moderada

En els malalts amb CU lleu o moderada amb una extensió de més de 15-20 cm, el tractament inicial a escollir és la mesalazina per via oral, administrada en forma de preparat d'alliberament retardat (embolcalls pH-dependents, enllaç a molècules biodegradables, matrius d'alliberament retardat) juntament amb el tractament tòpic (la combinació de tots dos, oral i tòpic, ha demostrat superioritat enfront de la monoteràpia). La inducció de la remissió és dosi-dependenta i cal administrar almenys 3 g/dia per a aconseguir aquest objectiu. La mesalazina ha substituït la sulfasalacina pel seu menor risc d'efectes secundaris, sobretot la intolerància gàstrica, l'erupció cutània, l'azoospermia i les reaccions lupoides. L'efecte terapèutic s'ha d'observar en el termini de 2-4 setmanes i la dosi d'inducció s'ha de mantenir durant un període de 8 setmanes.

Els pacients que no responen al tractament amb mesalazina han de ser tractats amb glucocorticoides; la dosi inicial ha de ser equivalent a 1 mg/kg de prednisona administrada en una dosi única matutina i s'ha de reduir de forma progressiva fins a suprimir el fàrmac en unes 12 setmanes.

En pacients amb brots moderats, es pot utilitzar un corticoide d'alliberament controlat a nivell colònic (beclometasona 5-10 mg/dia) per a minimitzar els efectes adversos sistèmics dels corticoides. Quan no s'obté una resposta adequada als glucocorticoides orals en el termini de 3-5 dies, es recomana l'administració intravenosa.

En cas de refractarietat als corticoides i.v., el tractament de rescat s'ha de realitzar amb l'administració de ciclosporina (2-4 mg/kg al dia i.v. o 8-15 mg/Kg al dia v.o.) o amb un fàrmac biològic (abans d'iniciar qualsevol fàrmac immunosupressor s'ha de fer un garbellat previ d'infeccions; fonamentalment cal descartar la tuberculosi activa o latent i les infeccions pels virus de l'hepatitis).

Si es tracta d'un brot greu, el biològic a escollir és l'infliximab. En els casos moderats, es pot utilitzar qualsevol dels anti-TNF amb indicació per a CU (infliximab, adalimumab o golimumab), o un anticòs antiintegrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab), que inhibeix el reclutament dels leucòcits de forma selectiva a l'intestí. Si amb un fàrmac de tercera línia no s'obté resposta en el termini d'unes dues setmanes, s'ha de considerar la colectomia. La utilització consecutiva de fàrmacs immunosupressors s'associa a un major risc de les complicacions, predominantment infeccions (en cas de triple immunosupressió s'ha d'administrar profilaxi antibiòtica amb cotrimoxazol. Septrin Forte ® 800/160 mg, 3 vegades per setmana per a la prevenció de la pneumònia per *Pneumocistis jirovecii*).

Una vegada aconseguida la remissió clínica, s'ha d'iniciar el tractament de manteniment, ja que, en cas contrari, la meitat dels pacients presentaran una recidiva durant l'any següent a la inducció de la remissió. En pacients que han respost al tractament amb mesalazina o glucocorticoides, el tractament de manteniment es basarà en l'administració de mesalazina oral en una dosi de 2 g/dia, que redueix la probabilitat de recidiva a la meitat. En pacients que han respost a la ciclosporina, el manteniment s'ha de basar en l'administració del tractament immunosupressor amb azatioprina (2,5 mg/kg al dia) o 6-mercaptopurina (1,5 mg/kg al dia), ja que la ciclosporina no és eficaç per a mantenir la remissió a llarg termini. Quan s'ha utilitzat un anticòs anti-TNF o un anticòs antiintegrina per a induir la remissió i s'ha obtingut resposta, aquesta pot ser mantinguda mitjançant l'administració continuada del mateix fàrmac biològic. El tractament combinat amb azatioprina i infliximab ha demostrat una major eficàcia que l'administració en monoteràpia de qualsevol de tots dos.

4.1.3. Colitis ulcerosa greu

Els pacients amb malaltia greu **han de ser hospitalitzats**. En tots els casos, s'ha de practicar una radiografia simple d'abdomen per a descartar la presència de megacòlon tòxic i un estudi microbiològic de la femta, inclosa la determinació de la toxina de *C. difficile* per a excloure infeccions concomitants.

Les mesures de suport en aquests pacients són tan importants com el tractament immunosupressor de base, les quals han reduït dràsticament la mortalitat relacionada amb aquesta situació.

Com a **mesures de suport**, en tots els casos s'han de corregir els trastorns electrolítics (hipopotassèmia, hipomagnassèmia, hipocalcèmia), assegurar una hidratació adequada per via parenteral i donar suport nutricional per a evitar la desnutrició associada a les pèrdues proteiques per via enteral. El tractament amb heparina profilàctica és obligatori per a disminuir el risc de complicacions tromboembòliques que poden arribar a ser greus.

El tractament a escollir en pacients amb CU greu, independentment de l'extensió de la malaltia, és l'administració de prednisona en una dosi d'1 mg/kg per via i.v. La persistència d'un nombre de deposicions major a 8 al dia, amb sang en les deposicions i una PCR igual o major de 45 mg/l s'associen amb un risc elevat de corticorefractarietat i, per tant, de colectomia. Per tant, aquests paràmetres han de ser avaluats de forma sistemàtica en tots els pacients a l'hora d'establir si hi ha una resposta terapèutica adequada als corticoides endovenosos. Si no s'obté una resposta en un període de 3-5 dies (corticorefractarietat), s'ha d'iniciar el tractament de rescat amb ciclosporina (2-4 mg/kg al dia i.v. contra 8-15 mg/kg al dia v.o.) si el pacient no ha estat tractat prèviament amb azatioprina, o amb infliximab en cas que el pacient ja estigués rebent azatioprina per al manteniment de la remissió.

Alternativament, també es pot considerar la colectomia, si bé aquesta opció s'ha de reservar per als casos de refractarietat a totes les línies de tractament mèdic disponible o en casos de megacòlon tòxic. És crucial no demorar la introducció d'aquests fàrmacs de rescat en pacients amb un brot greu de CU amb una resposta inadequada als glucocorticoides, ja que el risc de complicacions i de mortalitat és elevat. Així mateix, després de la introducció de la medicació de rescat, la vigilància d'aquests pacients ha de ser estricta, ja que el percentatge de resposta en aquesta situació clínica se situa entorn del 50%, per **la qual cosa la meitat dels pacients requeriran finalment un tractament quirúrgic (colectomia)**. Quant al tractament de manteniment en els pacients respondors, l'algorisme terapèutic és el mateix que l'indicat en l'apartat anterior.

4.1.4. Colitis crònica activa o corticodependent

Alguns pacients presenten una activitat crònica persistent, o experimenten recidives quan es disminueix o després de retirar els glucocorticoides (corticodependència). El tractament amb azatioprina (2,5 mg/kg al dia) o mercaptopurina (1,5 mg/kg al dia) és eficaç en aquestes situacions; s'aconsegueix la remissió de la malaltia i permet la retirada completa dels glucocorticoides en la meitat dels pacients. L'inici de l'efecte triga habitualment 2-3 mesos, per la qual cosa s'ha de fer una retirada lenta dels glucocorticoides al llarg d'aquest període de temps. Els pacients han de ser sotmesos a freqüents controls analítics inicialment (cada 2-3 setmanes) i després cada 3-4 mesos per a monitoritzar possibles efectes adversos (leucopènia, anèmia, aplàsia, hepatotoxicitat). La determina-

ció de l'activitat eritrocitària tiopurina-metil-transferasa (TPMTe) és útil per a identificar els pacients amb una activitat baixa de l'enzim (0,3% de la població), que són els que tenen un risc més gran de desenvolupar una toxicitat medul·lar quan s'administra el fàrmac. Una vegada iniciat aquest tractament, s'ha de mantenir almenys quatre anys, ja que la seva interrupció s'associa a un índex elevat de recidives. No és obligatori disposar d'aquesta determinació abans d'iniciar el tractament amb tiopurines i disposar d'aquesta no permet relaxar els controls analítics periòdics.

El tractament anti-TNF (influximab, adalimumab, golimumab) i el vedolizumab també constitueixen alternatives terapèutiques eficaces per a la inducció i el manteniment de la remissió en pacients amb malaltia crònica activa o corticodependent. El tractament combinat amb influximab i azatioprina també resulta més eficaç en aquest escenari clínic que l'administració de qualsevol dels fàrmacs en monoteràpia.

Cas clínic

Home de 45 anys, sense antecedents d'interès. Derivat al gastroenteròleg per clínica d'un mes d'evolució de diarrea amb sang amb una mitjana de 8-10 deposicions/dia, de les quals 1-2 són nocturnes, de consistència líquida/pastosa. El pacient refereix urgència defecatòria i sensació de tenesme ocasional. No té dolor abdominal ni febre. En l'últim mes, ha perdut tres quilos de pes. No explica antecedents epidemiològics d'interès ni viatges recents. No pren cap medicació de forma habitual ni tampoc en les últimes setmanes. L'estudi microbiològic de la femta descarta infeccions. Analíticament destaca una elevació de la PCR (2,4 mg/dl, $N < 1$) i anèmia (Hb 112 g/l) sense alteracions en la funció renal ni diselectrolitèmia. La calprotectina fecal és elevada (870 µg/g). Es realitza una ileocolonoscòpia en què s'evidencia una afectació contínua de la mucosa des del marge anal fins a la meitat del còlon transvers en forma d'eritema intens, absència de patró vascular, friabilitat i erosions (sense úlceres). La resta del còlon i ili terminal són normals. La histologia confirma el diagnòstic de colitis ulcerosa (infiltrat inflamatori crònic en la làmina pròpia amb polimorfonuclears i abscessos de cripta). Davant el diagnòstic de colitis ulcerosa extensa amb afectació moderada (tant a nivell clínic com endoscòpic) s'inicia un tractament mèdic amb mesalazina oral en dosis plenes 4g/d combinat amb mesalazina tòpica (ènema 4 g/d). Després de dues setmanes de tractament, es constata una resposta clínica amb disminució del nombre de deposicions i cessament del sagnat. Després de dues setmanes més de tractament combinat (oral i tòpic), el pacient està en remissió clínica, per la qual cosa es decideix suspendre l'ènema mantenint els 4 g/d de mesalazina oral fins a completar les 8 setmanes. Passat aquest temps, es disminueix la dosi de mesalazina oral a 2 g/d com a manteniment de la remissió i prevenció de la recidiva.

5. Colectomia

La presència de **complicacions greus** com ara l'hemorràgia massiva, la perforació de còlon i el càncer colorectal són indicacions absolutes de colectomia. La cirurgia també està indicada en casos d'activitat greu refractària al tractament mèdic o malaltia crònicament activa sense resposta a tractaments escalonats.

Independentment de l'extensió de la malaltia, el tractament quirúrgic consisteix en la proctocolectomia total amb reconstrucció del trànsit intestinal mitjançant la realització d'un reservori ileoanal. La ileostomia definitiva és una alternativa vàlida al reservori en pacients d'edat avançada o en situacions en què hi ha compromís de l'esfínter anal (malalties neurològiques, cirurgia prèvia per fissura anal, etc.).

En els casos en què la cirurgia està indicada de forma urgent (brot greu, perforació, hemorràgia), per a disminuir el risc de complicacions postoperatòries (fallada de sutura o sèpsia), la cirurgia es porta a terme en diverses etapes. En el moment agut, es realitza la colectomia (sense proctectomia) amb la creació d'una ileostomia temporal. En una segona etapa, passats uns mesos, es completa la proctectomia i es realitza la construcció del reservori ileoanal. En aquesta segona intervenció, en la majoria dels centres també es manté la ileostomia de protecció per a minimitzar el risc de fallada de la sutura. Finalment, en una tercera etapa, es tanca la ileostomia per a restaurar la continuïtat del trànsit intestinal.

La cirurgia de la colitis ulcerosa s'ha de fer en centres de referència per cirurgians experts en el maneig d'aquest tipus de pacients, per dos motius principalment. En primer lloc, perquè la mortalitat associada a la colectomia urgent en situacions de colitis greu refractària és significativament superior en centres en què el volum de pacients en aquesta situació clínica és menor, i, en segon lloc, perquè la qualitat de vida dels pacients amb reservori ileoanal realitzat per un equip expert és superior.

La cirurgia de la CU no ha de ser presentada al pacient com una cura definitiva de la malaltia, ja que una proporció elevada de pacients, entorn del 50%, presentaran almenys un episodi de **reservoritis** clínica, entitat que condiciona un impacte marcat en la qualitat de vida d'aquests pacients per episodis freqüents de diarrea, dolor abdominal, urgència defecatòria i incontinència.

6. Apèndix

6.1. Punts clau en el diagnòstic de la colitis ulcerosa

- Davant la sospita d'una CU, tots els pacients han de tenir un estudi microbiològic de femta, inclosa la toxina de *C. difficile*, per a descartar infeccions concomitants.
- La colonoscòpia amb ileoscòpia i presa de biòpsies per segments és de compliment obligatori en l'avaluació inicial davant la sospita d'una MII (fonamental per a establir el diagnòstic diferencial entre la CU i l'MC).
- L'estudi de l'extensió de la malaltia és crucial per a adequar el tractament mèdic (oral i tòpic).
- Una estenosi colònica en el context de la CU ha de ser considerada maligna fins que es demostrï el contrari. Si no es pot realitzar una avaluació histològica adequada, està indicada la colectomia.

6.2. Punts clau en la colitis ulcerosa greu

- Un brot agut de CU greu s'ha de considerar una emergència mèdica.
- La detecció precoç de factors pronòstics i l'inici del tractament de rescat en cas de refractarietat redueix significativament la mortalitat.
- La troballa d'una distensió de l'intestí prim en la radiografia simple d'abdomen identifica els pacients amb un risc alt de desenvolupar la corticorefractarietat i el megacòlon tòxic.
- Tant la ciclosporina com l'infliximab es poden utilitzar en pacients amb CU greu refractària als esteroides.
- El moment de la colectomia és, sens dubte, la decisió clínica clau més difícil i important i ha d'estar consensuada pel gastroenteròleg i el cirurgià.

7. Abreviatures

AINEs: antiinflamatoris no esteroidals

CMV: citomegalovirus

CU: colitis ulcerosa

MC: malaltia de Crohn

MII: malaltia inflamatòria intestinal

PCR: proteïna C reactiva

TPMT: tiopurina-metil-transferasa

UCEIS: *Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity*

Bibliografia

Annese, V., Daperno, M., Rutter, M., et al. (desembre 2013). European evidence-based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. European Crohn's and Colitis Organisation. *J Crohns Colitis*, 7(12), 982-1018. Guia europea de consens de l'ECCO sobre l'endoscòpia en la malaltia inflamatòria intestinal. **(4)**

Ford, A. C., Bernstein, C. N., Khan, K. J., et al. (2011). Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol*, 106, 590-599. Revisió sistemàtica i metaanàlisi de l'ús de corticoides en la malaltia inflamatòria intestinal. Lectura recomanada. **(7)**

Harbord, M., Eliakim, R., Bettenworth, D., Karmiris, K., et al. (juliol 2017). Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. *J Crohns Colitis*, 11(7), 769-784. Guia europea de consens de l'ECCO que aborda el tractament de la colitis ulcerosa en els diferents escenaris clínics. De lectura obligada. **(2)**

Ho, G. T., Mowat, C., Goddard, C. J., et al. (2004). Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther*, 19, 1079-1087. En aquest estudi es van avaluar 167 pacients amb colitis ulcerosa greu (abans de l'era dels biològics) i es va fer una anàlisi de regressió logística per a identificar les variables associades al fracàs primerenc (tercer dia) del tractament amb corticoides. **(3)**

Mañosa, M., Cabré, E., Garcia-Planella, E., et al. (desembre 2011). Decision tree for early introduction of rescue therapy in active ulcerative colitis treated with steroids. *Inflamm Bowel Dis.*, 17(12), 2497-2502. En aquest estudi es proporciona un model d'arbre de decisió basat en paràmetres clínics i biològics per a la introducció primerenca de teràpies de rescat en pacients amb colitis ulcerosa greu. **(8)**

Laharie, D., Bourreille, A., Branche, J., et al. (2012). For the Groupe d'Etudes Thérapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives. Cyclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet*, 380, 1909-1915. Estudi prospectiu, randomitzat, que compara l'eficàcia de la ciclosporina contra l'infliximab en pacients amb colitis ulcerosa greu refractària a esteroides. L'estudi conclou que ambdues modalitats de tractament són igual d'eficaces, amb taxes de resposta properes al 50% per a tots dos tractaments. **(11)**

Lichtiger, S., Present, D. H., Kornbluth, A., et al. (1994). Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*, 330, 1841-1845. Primer estudi randomitzat controlat amb placebo que va avaluar l'eficàcia de la ciclosporina per al tractament de rescat de la colitis ulcerosa refractària als corticoides. L'estudi va demostrar una eficàcia del 82% per ciclosporina en comparació del 0% del grup placebo. **(6)**

Ordás, I., Domènech, E., Mañosa M., et al. (novembre 2017). Long-Term Efficacy and Safety of Cyclosporine in a Cohort of Steroid-Refractory Acute Severe Ulcerative Colitis Patients from the ENEIDA Registry (1989-2013): A Nationwide Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*, 112(11), 1709-1718. Es tracta de la sèrie més llarga publicada fins avui de pacients amb colitis ulcerosa greu refractària als corticoides, tractats amb ciclosporina i infliximab, amb un total de 740 pacients. Estudi realitzat en el si del grup espanyol de treball en la malaltia de Crohn i la colitis ulcerosa (GETECCU). Aquest estudi demostra que tant la ciclosporina com l'infliximab tenen una eficàcia similar, amb una taxa menor d'efectes adversos greus en el grup de pacients tractats amb ciclosporina. Es demostra, a més, que el risc-benefici del tractament seqüencial amb ciclosporina seguit d'infliximab en pacients no responedors a la ciclosporina és acceptable. **(12)**

Ordás, I., Domènech, E., Mañosa, M., et al. (maig 2018). Post-operative morbidity and mortality of a cohort of steroid refractory acute severe ulcerative colitis: nationwide multicenter study of the GETECCU ENEIDA Registry. *Am J Gastroenterol*, 1. Doi: 10.1038/s41395-018-0057-0. Estudi multicèntric observacional realitzat en el nostre mitjà de pacients amb colitis ulcerosa greu refractària als corticoides que requereixen una colectomia per fracàs en el tractament mèdic. En aquest estudi, s'identifica que en una edat superior o igual als cinquanta anys, el fet de ser operat en un hospital no terciari i la realització de la colectomia de forma urgent estan associats de forma independent a un increment del risc de la mortalitat després de la colectomia. No obstant això, l'ús del tractament immunosupressor amb ciclosporina o infliximab abans de la cirurgia, no augmenta el risc de la mortalitat. **(13)**

Panaccione, R., Ghosh, S., Middleton, S., et al. (2014). Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 146, 392-400. En aquest estudi, es demostra que la teràpia combinada amb infli-

ximab i azatioprina en colitis ulcerosa moderada-greu és superior a qualsevol de les dues teràpies per separat. **(10)**

Panes, J., Bouhnik, Y., Reinisch, W., et al. (2013). Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*, 7, 556–585. Guia de consens de les societats europees de la malaltia inflamàtoria intestinal i la radiologia sobre les tècniques d'imatge per al diagnòstic i monitoratge de la colitis ulcerosa i la malaltia de Crohn. **(5)**

Rutgeerts, P., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., et al. (2005). Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 353, 462-476. Estudi pivot, randomitzat, doble cec, que demostra la superioritat de l'infliximab enfront del placebo per al tractament de la colitis ulcerosa moderada-greu refractària a teràpies convencionals. **(9)**

Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P. B., et al. (abril 2017). Ulcerative colitis. *Lancet*, 29, 389(10080), 1756-1770. Revisió excel·lent de tots els conceptes abordats en aquest capítol (fisiopatologia, epidemiologia, diagnòstic i tractament tant mèdic com quirúrgic). De lectura obligada. **(1)**