
Colitis ulcerosa

PID_00262566

Dra. Ingrid Ordás

Tiempo mínimo de dedicación recomendado: 2 horas



Dra. Ingrid Ordás

Médico especialista sénior del Servicio de Gastroenterología del Hospital Clínic de Barcelona. Doctora por la Universidad de Barcelona (UB) e investigadora del CIBER-EHD e IDIBAPS. Es profesora clínica del Grado de Medicina de la UB y del Máster de Endoscopia Digestiva Avanzada Diagnóstica y Terapéutica de la UB. La línea de investigación principal de la Dra. Ordás es la evaluación de la EI mediante técnicas de imagen, principalmente con resonancia magnética. Es autora de más de 50 publicaciones en revistas indexadas.

Índice

Introducción	5
Objetivos	6
1. Fisiopatología	7
2. Clasificación de la enfermedad	9
3. Evaluación diagnóstica	10
3.1. Manifestaciones clínicas	10
3.2. Datos de laboratorio	12
3.3. Radiografía simple de abdomen	13
3.4. Endoscopia	13
3.5. Histología	16
4. Tratamiento	17
4.1. Tratamiento médico	17
4.1.1. Proctitis	17
4.1.2. Colitis izquierda y colitis extensa leve o moderada	18
4.1.3. Colitis ulcerosa grave	19
4.1.4. Colitis crónica activa o corticodependiente	20
5. Colectomía	22
6. Apéndice	23
6.1. Puntos clave en el diagnóstico de la colitis ulcerosa	23
6.2. Puntos clave en la colitis ulcerosa grave	23
7. Abreviaturas	24
Bibliografía	25

Introducción

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se utiliza de manera genérica para referirse a enfermedades inflamatorias de tipo crónico que tienen un curso recidivante y son de etiología desconocida. Engloba, básicamente, la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). En la CU, la inflamación se limita exclusivamente al colon y afecta de forma prácticamente constante al recto extendiéndose de manera proximal y continua en una longitud variable. El curso de la enfermedad suele ser en forma de brotes de actividad (durante los cuales el grado de inflamación aumenta y se agudiza); es imprevisible el número, la periodicidad y la gravedad de estos. Los brotes de actividad se siguen (espontáneamente o inducidos por el tratamiento) con periodos de remisión de duración variable. En la CU aparece un infiltrado inflamatorio mixto en la lámina propia, que altera la arquitectura glandular, con acúmulos de neutrófilos en las criptas formando microabscesos. La CU y la EC comparten diversas características epidemiológicas, inmunológicas y clínicas, hasta el punto de que entre un 5 % y un 10 % de los casos resultan indistinguibles desde el punto de vista diagnóstico, y se clasifican en este contexto como colitis indeterminada.

En términos generales, la EII es más prevalente en países desarrollados y en zonas urbanas. La incidencia de CU varía entre 5 y 18 casos por 100 000 habitantes. Las incidencias más altas aparecen en países del norte de Europa, Canadá y Estados Unidos, mientras que los países del sur de Europa, Asia y África tienen incidencias más bajas. La tasa de prevalencia es unas 15-20 veces la tasa de incidencia. En España se ha documentado en los últimos años un importante aumento de la tasa de incidencia bruta por 100.000 habitantes de EII, con un aumento de 4,08 en el periodo 1954-1993 a 17,17 en el periodo 2000-2010, y un incremento algo más marcado en la CU (2,64 a 11,47) que en la EC (2,59 a 5,70). En España no se han observado diferencias en la incidencia o prevalencia de ambas enfermedades entre las poblaciones rural y urbana, ni tampoco en relación con el nivel socioeconómico.

A pesar de que puede presentarse a cualquier edad, existe un pico de incidencia en la segunda y tercera década, y entre el 10 y el 15 % de los casos se diagnostican por encima de los 60 años (en estas situaciones, las formas extensas de la enfermedad son menos frecuentes). Con relación al sexo, la incidencia es similar en hombres y mujeres.

Objetivos

Los objetivos que el estudiante debe alcanzar con el estudio de este material son los siguientes:

- 1.** Adquirir las capacidades teóricas para hacer el abordaje diagnóstico de un paciente con colitis ulcerosa.
- 2.** Conocer e interpretar las principales pruebas complementarias para el diagnóstico y monitorización de la enfermedad.
- 3.** Identificar las principales complicaciones de la enfermedad.
- 4.** Conocer los tratamientos médicos y adecuar su uso en los diferentes escenarios clínicos que puede presentar la enfermedad.
- 5.** Identificar cuándo un paciente con colitis ulcerosa requiere tratamiento quirúrgico.

1. Fisiopatología

En la CU, la inflamación intestinal aparece como consecuencia de una respuesta inmune anómala a componentes de la luz intestinal en individuos genéticamente predispuestos.

En individuos sanos, la mucosa intestinal se mantiene en un estado de inflamación controlada (fisiológica). El mantenimiento de esta homeostasis requiere una respuesta activa de tolerancia frente a antígenos de la dieta y de la microbiota intestinal, lo que permite conservar la capacidad de responder de forma efectiva frente a patógenos. Errores en la interpretación del estímulo o en la regulación de la respuesta inmune producen un desequilibrio entre factores proinflamatorios y antiinflamatorios, y contribuyen a la aparición de esta entidad. La etiología de la CU es multifactorial y están implicadas interacciones complejas entre factores genéticos y ambientales. En la CU, el grado de concordancia, tanto en gemelos monocigotos como dicigotos (10 % y 3 %, respectivamente) sugieren un menor papel de los factores genéticos en comparación con la EC. En varios estudios de barrido genómico se ha puesto de manifiesto que tanto la EC como la CU son enfermedades poligénicas complejas, y se han descubierto ya 163 genes/locus que confieren predisposición para la EII, la mayoría (110) son genes de susceptibilidad común para la EC y para la CU; 30 confieren susceptibilidad solo para EC; y 23 solo para CU, lo que sugiere que en la mayoría de los casos son factores no genéticos los que determinan el fenotipo de la EII. La influencia de los factores ambientales en la etiopatogenia es aún uno de los aspectos más difíciles de establecer. Entre los múltiples factores ambientales estudiados solo la influencia del tabaquismo y de la apendicectomía han sido corroborados por diversos estudios.

La CU tiende a aparecer en no fumadores y exfumadores, mientras que el tabaco aumenta el riesgo de desarrollar una EC.

Así, en los pacientes fumadores, el riesgo relativo de sufrir CU es de 0,26, mientras que el riesgo relativo para la EC es de 3,5. La apendicectomía, especialmente cuando se realiza en edades tempranas, protege frente al desarrollo de CU. Se ha establecido que la *odds ratio* para desarrollarla entre los individuos apendicectomizados es de 0,3 en comparación con los no intervenidos.

No existen evidencias que asocien la aparición de la EII con determinados componentes de la dieta, ni que un cambio en los hábitos alimenticios altere su evolución.

Hasta la actualidad tampoco se ha aportado ninguna prueba concluyente acerca del posible papel de agentes microbianos específicos, pero se ha comprobado que la aparición de una infección intestinal por gérmenes comunes (p. ej., *Campylobacter*, *Salmonella*, etc.) se sigue de un incremento del riesgo de iniciar una EII, sobre todo en el año que sigue al proceso infeccioso. Durante los brotes de la enfermedad, también es más frecuente la superinfección intestinal por enterobacterias, así como por *Clostridium difficile*. La ansiedad, la depresión o el estrés no constituyen factores de riesgo; el aumento de incidencia de trastornos psiquiátricos en estos pacientes se interpreta como fenómenos reactivos al proceso intestinal crónico.

2. Clasificación de la enfermedad

Según la clasificación de Montreal, la CU se clasifica en tres categorías en función de la extensión de la enfermedad (tabla 1).

Conocer el grado de extensión de las lesiones desde el momento del diagnóstico tiene un elevado valor como factor pronóstico (es el principal en el diagnóstico) y como dato para definir la estrategia terapéutica (oral, tópica o combinada) o la evaluación posterior del riesgo de displasia y desarrollo de cáncer colorrectal.

Tabla 1. Localización de la colitis ulcerosa. Clasificación de Montreal

Categoría	Extensión
Proctitis (E1)	Enfermedad limitada al recto, distal a la unión rectosigmoidea.
Colitis izquierda (E2)	Compromiso distal al ángulo esplénico, pero proximal al recto.
Colitis extensa / pancolitis (E3)	Extensión proximal a ángulo esplénico (colon transversal y/o colon derecho).

En el momento del diagnóstico, un 30 % de los pacientes tienen enfermedad distal, limitada al recto (E1), un 30-50 % presentan afectación hasta el colon descendente (E2) y un 20 % de los casos debutan como colitis extensa (E3). Si bien se trata de un proceso recidivante, el curso de la enfermedad a lo largo del tiempo está relacionado con la gravedad y la extensión de la inflamación en el momento del diagnóstico. En los casos menos graves con lesiones limitadas al recto (E1) y al colon izquierdo (E2), la enfermedad suele permanecer estable en esta localización sin extenderse proximalmente (70 % de los casos). En el 30 % restante, la inflamación puede extenderse de forma proximal en algún momento de la evolución; cuando esto ocurre, la enfermedad suele adquirir un curso grave con una mayor probabilidad de refractariedad al tratamiento médico. En un 10 % de los casos, puede adquirir un curso fulminante con afectación de todo el colon, dilatación e incluso perforación (megacolon tóxico; ver capítulo complicaciones sistémicas).

3. Evaluación diagnóstica

Al igual que sucede con la EC, no existen datos que de forma patognomónica permitan establecer el diagnóstico de CU. El diagnóstico se debe basar en un conjunto de datos clínicos, de laboratorio, de endoscopia y una histología compatible.

La anamnesis y la exploración física deben incluir antecedentes de ingesta de fármacos (antibióticos o antiinflamatorios no esteroideos [AINEs]), viajes recientes, infecciones gastrointestinales, características del hábito intestinal: frecuencia, consistencia de las heces, presencia de sangrado (rectorragia y/o hematoquecia), deposiciones nocturnas, urgencia defecatoria, tenesmo y síntomas sistémicos. En la exploración física se recomienda observar el estado nutricional, calcular el índice de masa corporal (IMC), toma de constantes, inspeccionar mucosas, piel, ojos y articulaciones. En todos los casos, se debe explorar el abdomen y la región perianal para poder establecer el diagnóstico diferencial con la EC.

3.1. Manifestaciones clínicas

Las principales manifestaciones clínicas son la diarrea con sangre y moco, la urgencia defecatoria y el dolor abdominal. En general, la intensidad de los síntomas y los signos se correlaciona con la gravedad y la extensión de la enfermedad. Es habitual que los síntomas hayan estado presentes durante semanas, incluso meses, cuando el paciente consulta, lo que pone de relieve el inicio insidioso característico de la enfermedad. En otros casos, su comienzo puede ser más agudo, similar a un cuadro infeccioso. Por último, algunos pacientes refieren una historia de episodios intermitentes, autolimitados, de diarrea con sangre que han sido suficientemente leves como para no realizar una consulta médica. La afectación rectal es casi constante y responsable de la aparición de urgencia y tenesmo. Cuando la afectación es solo rectal, las heces pueden ser normales e incluso existir estreñimiento «paradójico». En estos casos, la emisión de sangre sola o manchando la superficie de las heces puede ser confundida con un sangrado hemorroidal, pero el paciente con proctitis presenta a menudo también emisión de moco teñido de sangre y urgencia defecatoria. Si la afectación es extensa y grave, las deposiciones son líquidas y frecuentes, contienen sangre y moco, y suele aparecer también dolor abdominal. Los brotes de intensidad moderada o grave pueden asociarse a síntomas sistémicos con fiebre y afectación del estado general. Los signos físicos son inespecíficos. En los casos leves, la exploración es normal, y en los graves puede apreciarse distensión abdominal y dolor a la palpación de forma difusa. En los casos más graves se detecta fiebre, taquicardia e incluso hipotensión. El conjunto de sín-

tomas y signos de la enfermedad, junto con exploraciones complementarias sencillas (hemoglobina, albúmina sérica, proteína C reactiva [PCR]) y radiológicas (radiografía simple de abdomen), permiten establecer con fiabilidad la gravedad del cuadro clínico.

El grado de actividad de la CU tiene implicaciones tanto terapéuticas como de pronóstico, de ahí su importancia en la práctica clínica diaria. La mayoría de los índices elaborados para cuantificar el grado de actividad tienen en cuenta tanto variables clínicas como analíticas, y ninguno de ellos ha sido validado; el más utilizado es el índice de Truelove-Witts, que ha sido adaptado a la clasificación de Montreal (tablas 2 y 3).

Este índice clasifica la intensidad de la actividad en remisión (si no hay síntomas de colitis), leve, moderada o grave. La principal desventaja de este índice es que no tiene en cuenta la extensión de la enfermedad, por lo que en algunos casos (en especial en la proctitis donde es poco frecuente la alteración de los parámetros analíticos independientemente de la gravedad del brote) pierde gran parte de su valor. Existen otros índices que valoran la actividad según los hallazgos endoscópicos o histológicos, o incluso de forma combinada; sin embargo, no se ha logrado establecer una buena correlación de las variables clínicas, endoscópicas e histológicas, por lo que suelen utilizarse solo en el contexto de ensayos clínicos. Por último, cabe destacar que, especialmente en las colitis extensas con afectación moderada-grave, la alteración de parámetros biológicos que actúan como reactantes de fase aguda (plaquetas, fibrinógeno, y especialmente la PCR), o de proteínas como la albúmina o electrolitos, suele presentar una buena correlación con la gravedad de los brotes y, aunque no se incluyan en la mayoría de los índices, deben monitorizarse de forma estrecha en todos los pacientes para evaluar la respuesta terapéutica.

Tabla 2. Gravedad de la colitis ulcerosa. Clasificación de Montreal

Gravedad	Síntomas
Remisión (S0)	Ausencia de síntomas
Leve (S1)	≤ 4 deposiciones/día (+/- sangre) Sin fiebre ni afectación del estado general Marcadores inflamatorios normales
Moderada (S2)	4-6 deposiciones/día (+/- sangre) Afectación leve del estado general Elevación moderada marcadores inflamatorios
Grave (S3)	≥ 6 deposiciones/día (sangre) Taquicardia (FC≥90) [*] Fiebre [*] Anemia (Hb<10 g/dL) [*] Afectación del estado general [*]

^{*} Cualquiera de ellos o todos.

Tabla 3. Criterios para evaluar la gravedad de la colitis ulcerosa

Criterio	Leve	Grave	Fulminante
Deposiciones (n/día)	< 4	> 6	> 10
Sangre en heces	Intermitente	Frecuente	Constante
Temperatura (°C)	Normal	> 37,5	> 38
Pulso	Normal	> 90	> 90
Hemoglobina (g/L)	Normal	70-100	< 70
Rx abdomen	Normal	Aire en intestino delgado Edema pared	Dilatación colon
Exploración	Normal	Dolor a la palpación	Distensión, peritonismo

Basado en los criterios de Truelove y Witts. El brote moderado incluye características de leve y grave.

3.2. Datos de laboratorio

Los parámetros de laboratorio son un reflejo de la gravedad de la inflamación y de la pérdida de sangre en heces (anemia ferropénica). En los casos moderados y graves, suele haber leucocitosis con neutrofilia, trombocitosis y elevación de la PCR. La sensibilidad de la PCR para el diagnóstico de actividad inflamatoria en el caso de la CU es del 50 %; por tanto, la normalidad de este marcador no asegura la ausencia de actividad de la enfermedad. La determinación en heces de calprotectina, una proteína muy abundante en el citoplasma de los neutrófilos, tiene una alta sensibilidad y especificidad en el momento del diagnóstico para distinguir la CU de la patología funcional, y durante el seguimiento para la detección de actividad subclínica. La precisión diagnóstica de este biomarcador es superior al de la PCR. Un valor de calprotectina inferior a 150 mg/kg tiene una elevada sensibilidad (79 %) y especificidad (75 %) para el diagnóstico de remisión endoscópica. Sin embargo, los valores de calprotectina tienen una elevada variabilidad en los casos de actividad moderada-grave, incluso en diferentes deposiciones de un mismo paciente. Por este motivo, la calprotectina fecal es un buen biomarcador de actividad, pero no de gravedad. En la enfermedad grave es común la hipoalbuminemia, que es un reflejo de la disminución de la ingesta y de la pérdida entérica de esta proteína a través de la mucosa ulcerada. Las alteraciones de los electrolitos, sobre todo la hipopotasemia, están relacionadas con la intensidad de la diarrea. Se recomienda de forma sistemática la realización de estudios microbiológicos de las heces para descartar causas de diarrea infecciosa. Algunos autores recomiendan la determinación del *Clostridium difficile* en heces aun en ausencia de toma de antibióticos previos al inicio de los síntomas de diarrea, dada la elevada prevalencia de este patógeno en pacientes con EII. En los casos de colitis grave refractaria al tratamiento médico, está indicado realizar una rectosigmoidos-

copia con toma de biopsias para descartar mediante inmunohistoquímica o cuantificación de DNA viral mediante PCR una sobreinfección/reactivación por citomegalovirus (CMV).

3.3. Radiografía simple de abdomen

En la CU, la radiografía simple de abdomen puede aportar datos indicativos sobre la extensión de la enfermedad. Los segmentos de colon con enfermedad activa en general no contienen restos fecales. En casos de muy larga evolución, el diámetro del colon se estrecha y desaparecen las haustras, para dar lugar a un patrón de colon tubulizado. Por el contrario, una dilatación significativa (diámetro superior a 7 cm) en un paciente con enfermedad activa indica la presencia de megacolon; en estos pacientes, está contraindicada la práctica de una colonoscopia completa por el elevado riesgo de perforación.

3.4. Endoscopia

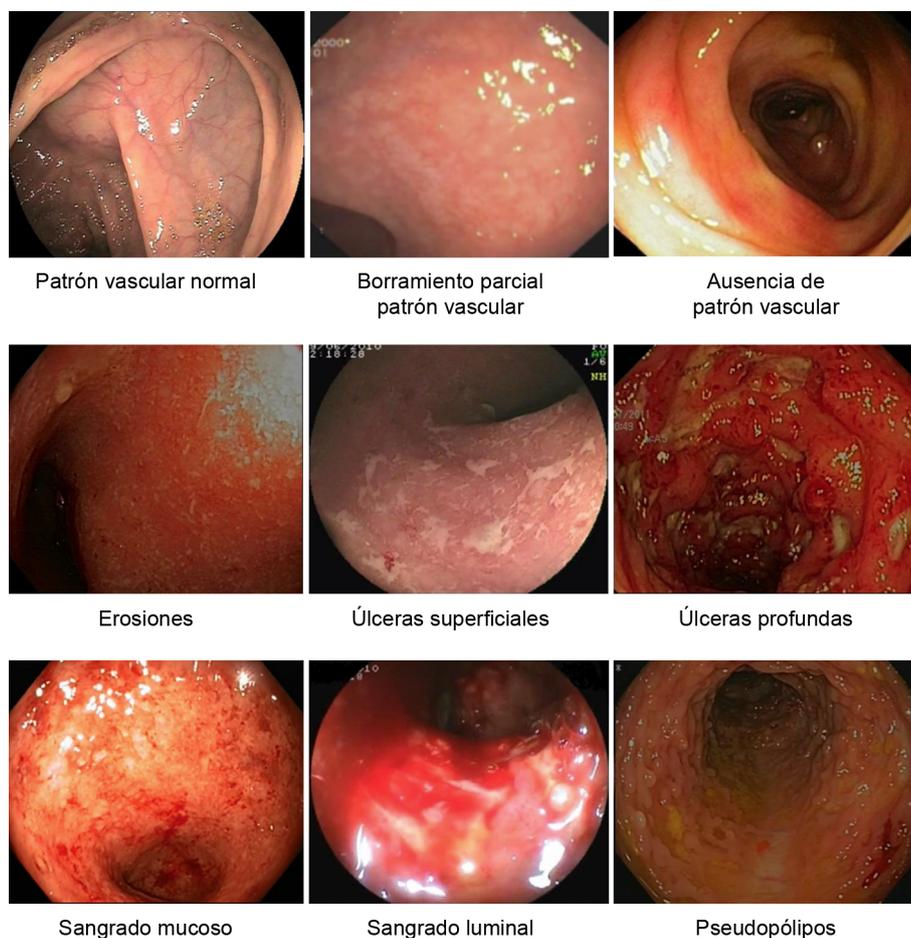
La endoscopia es, sin duda, la herramienta que mayor precisión diagnóstica aporta a la hora de establecer el diagnóstico de la enfermedad. Es una técnica muy sensible para evaluar las lesiones de la mucosa, y permite además la toma de biopsias para establecer un diagnóstico con mayor certeza. La colonoscopia proporciona una valiosa información para distinguir la EC de la CU, y también en el diagnóstico diferencial de estas con otras entidades. La descripción detallada de las diferentes lesiones y la extensión de estas en el momento del diagnóstico es crucial para establecer el diagnóstico diferencial entre EC y CU, ya que una vez establecido el tratamiento, puede resultar confuso discriminar los hallazgos, como la afectación segmentaria o difusa y la ausencia de afectación rectal, atribuible a tratamientos tópicos. Desafortunadamente, el diagnóstico diferencial entre ambas entidades no siempre es posible. En estas situaciones, hablamos de colitis no catalogada o colitis indeterminada (10-15%), y es relativamente frecuente la ulterior clasificación a EC varios años después de haber requerido una proctocolectomía.

En el momento de realizar el diagnóstico, la colonoscopia debe ser completa e incluir ileoscopia, ya que el conocimiento de la localización y extensión de las lesiones es imprescindible para guiar las opciones terapéuticas y para establecer el pronóstico de la enfermedad. Si la **actividad inflamatoria es grave**, la evaluación completa del colon puede esperar a la obtención de respuesta al tratamiento, al menos parcial (ver más abajo idea clave).

En la CU activa, el aspecto más típico es el de una mucosa eritematosa, con borramiento parcial o total del patrón vascular, friable, de aspecto granular, con erosiones y úlceras, exudado mucoso o sangrado mucoso espontáneo en los casos más graves (figura 1). En el caso de la CU, a diferencia de la EC, las úlceras siempre aparecen sobre áreas de mucosa inflamada. Las lesiones se inician en el recto y a partir de ahí se extienden de forma proximal y continua en una extensión variable (ver clasificación de la enfermedad, tabla 1). La presen-

cia de un recto endoscópicamente normal constituye un fuerte argumento en contra de la CU, a menos que el paciente haya recibido tratamiento tópico recientemente, o padezca una colangitis esclerosante asociada. En pacientes con colitis distal (principalmente proctitis), en ocasiones se identifica una afectación parcheada en el fondo cecal. El íleon terminal es habitualmente normal, aunque en alrededor del 20 % de los pacientes diagnosticados de pancolitis pueden identificarse signos inflamatorios leves (ileítis por reflujo; «backwash ileitis»). La presencia de pseudopólipos o pólipos de tipo inflamatorio traduce cronicidad (tejido de cicatrización y regeneración de la mucosa). En los casos de larga evolución, se observa un estrechamiento de la luz y una pérdida de haustración que confieren un aspecto de colon tubulizado y acortado.

Figura 1.



El índice endoscópico más utilizado para cuantificar la gravedad de la enfermedad es el índice de Mayo, con un rango de puntuación que va del 0 (remisión) al 3 (enfermedad grave) (tabla 4). Recientemente se ha desarrollado y validado otro índice de gravedad endoscópica denominado UCEIS (Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity) que incorpora como parámetros el patrón vascular, el sangrado mucoso y las úlceras con diferentes rangos de puntuación para cada una de las lesiones (tabla 5). Ninguno de estos dos índices tiene en cuenta la extensión de la enfermedad. La puntuación se aplica al segmento en el que se localizan las lesiones de mayor gravedad.

En el escenario clínico de **CU grave**, la colonoscopia completa es una contraindicación relativa por el riesgo de complicaciones asociadas (megacolon y/o perforación). En estas situaciones, la exploración debe ser realizada por endoscopistas expertos, con mínima insuflación y con CO₂ si se dispone de esta modalidad. Una **rectosigmoidoscopia** es suficiente para evaluar la gravedad de las lesiones, y en todos los casos está indicada la obtención de biopsias para descartar sobreinfección por CMV. En realidad, en la fase activa, la **colonoscopia completa** no aporta información relevante para el manejo y, por tanto, se desaconseja en el momento inicial.

Tabla 4. Índice endoscópico Mayo

Descripción de las lesiones

Mayo 0 (remisión)	Patrón vascular normal, ausencia de lesiones
Mayo 1 (leve)	Borramiento parcial del patrón vascular Eritema leve
Mayo 2 (moderada)	Ausencia de patrón vascular Eritema intenso Friabilidad Erosiones
Mayo 3 (grave)	Úlceras Sangrado mucoso espontáneo

Tabla 5. Índice endoscópico UCEIS

Lesión	Puntuación	Descripción de las lesiones
Patrón vascular	Normal (0) Borramiento parcial (1) Ausencia completa (2)	Patrón vascular con arborización capilar clara Patrón vascular parcheado Ausencia completa de patrón vascular
Hemorragia	No (0) Mucosa (1) Luminal mínima (2) Luminal moderada o intensa (3)	Sin sangre visible Puntos de sangrado mucoso Restos hemáticos escasos a nivel luminal Sangrado luminal franco o sangrado mucoso activo
Erosiones y Úlceras	No (0) Erosiones (1) Úlceras superficiales (2) Úlceras profundas (3)	Sin erosiones ni úlceras Defectos planos en la mucosa ≤5 mm con fibrina Úlceras mucosas >5 mm con bordes planos Úlceras con bordes sobreelevados

Según el índice de Mayo, se considera remisión endoscópica una puntuación de 0 o 1. Sin embargo, algunos estudios utilizan una definición más estricta y consideran exclusivamente una puntuación de 0 como remisión. Por respuesta endoscópica se acepta el descenso de un punto o más en la puntuación global. En cuanto al UCEIS, hasta el momento existe consenso al respecto de qué puntuación debe considerarse respuesta ni remisión.

3.5. Histología

Como ya se ha comentado antes, la CU es una enfermedad que afecta fundamentalmente a la mucosa del colon, con participación casi constante (95 % de casos) de la mucosa rectal y una extensión proximal variable, pero siempre continua. Macroscópicamente, la mucosa afectada tiene un aspecto granular e hiperémico, pero no siempre presenta ulceraciones. Cuando estas están presentes, comienzan como erosiones superficiales pequeñas que pueden progresar hasta afectar a todo el grosor de la mucosa. Desde el punto de vista microscópico, en la fase de actividad de la enfermedad la mucosa muestra un infiltrado difuso de linfocitos y células plasmáticas con congestión de capilares y vénulas. Se observan también neutrófilos, predominantemente en la luz de las criptas, donde pueden formar pequeños abscesos de cripta. Este hallazgo resulta útil para diferenciar la enfermedad de otros procesos inflamatorios del intestino, como la colitis infecciosa, en la que los neutrófilos se acumulan entre las células epiteliales de las criptas más que en la luz de estas. Las criptas presentan de forma característica una reducción del número de células mucoides, con distorsión y ramificación en la base. Cuando la actividad de la enfermedad disminuye, espontáneamente o por el tratamiento, el infiltrado inflamatorio se reduce, los abscesos de cripta desaparecen y la población de células mucoides se recupera. La arquitectura de las criptas, en cambio, permanece alterada, con acortamiento, ramificación o incluso desaparición de estas.

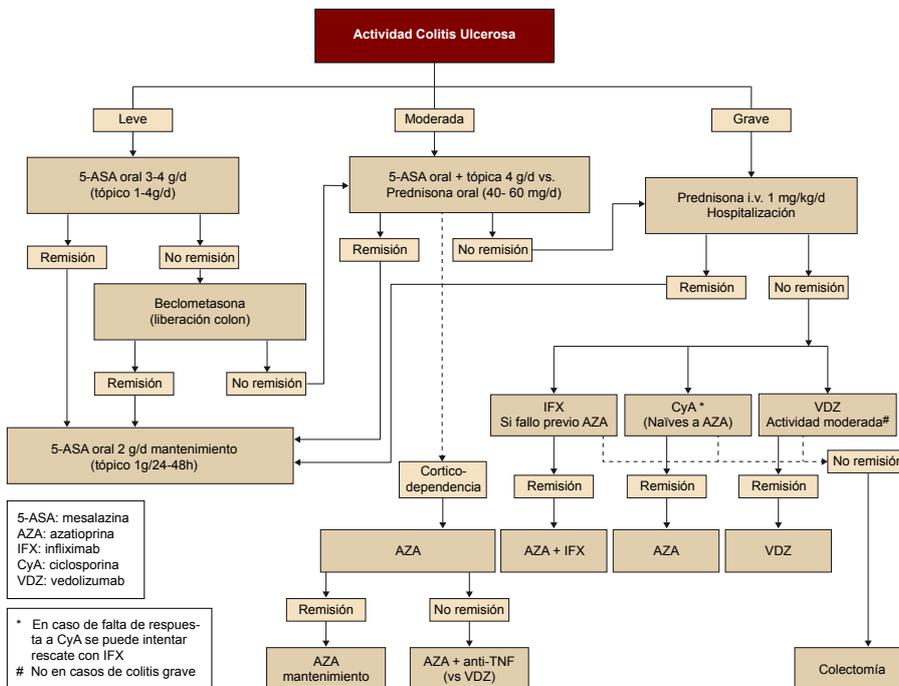
La inflamación recurrente puede dar lugar a la aparición de cambios permanentes característicos, como es la fibrosis.

Los cambios histológicos crónicos (fibrosis) se traducen desde un punto de vista macroscópico en la desaparición de las haustras y la retracción longitudinal del colon, lo que propicia el acortamiento y un aspecto tubulizado en los casos de larga evolución. Después de una ulceración grave de la mucosa, la curación puede ser irregular, lo que da como resultado la proyección de porciones de la mucosa hacia la luz intestinal (seudopólipos inflamatorios).

4. Tratamiento

El objetivo del tratamiento médico es inducir y mantener la remisión clínica evitando el uso prolongado de corticoides. A largo plazo, los objetivos del tratamiento incluyen la prevención de la discapacidad asociada a una enfermedad crónica recidivante, así como evitar la colectomía y la displasia / cáncer colorectal. Los síntomas principales sobre los cuales se debe conseguir la remisión incluyen la diarrea y el sangrado rectal. De la misma forma que en la EC, el tratamiento debe ser individualizado según las características de la enfermedad, fundamentalmente en función de la localización de las lesiones, la gravedad del brote y la respuesta a tratamientos previos y/o concomitantes. En la figura 2 se resume el algoritmo terapéutico.

Figura 2.



4.1. Tratamiento médico

4.1.1. Proctitis

En pacientes con proctitis leve o moderada, con lesiones que no se extienden más allá de 15-20 cm del margen anal, el tratamiento tópico con mesalazina es más eficaz que la administración oral del mismo fármaco.

El tratamiento de elección inicial es la mesalazina, que puede ser administrada en forma de supositorios. La dosis óptima para la inducción de la remisión es de 1-2 g/día. Los glucocorticoides tópicos (p. ej., triamcinolona espuma rectal) ofrecen una alternativa a la administración local de mesalazina en caso de intolerancia, aunque son menos eficaces que esta. Solo un estudio ha evaluado la eficacia del tratamiento tópico combinado de glucocorticoides-mesalazina y mesalazina sola; la combinación es discretamente superior a la monoterapia, por lo que esta estrategia puede ensayarse en pacientes con una respuesta incompleta a la mesalazina tópica. Una vez conseguida la remisión, los pacientes deben realizar tratamiento de mantenimiento para evitar la recidiva, con mesalazina tópica en forma de supositorios (1 g) administrados a días alternos. Es recomendable mantener el tratamiento de mantenimiento al menos un año.

4.1.2. Colitis izquierda y colitis extensa leve o moderada

En los enfermos con CU leve o moderada con una extensión de más de 15-20 cm, el tratamiento inicial de elección es la mesalazina por vía oral, administrada en forma de preparado de liberación retardada (envolturas pH-dependientes, enlace a moléculas biodegradables, matrices de liberación retardada) junto con tratamiento tópico (la combinación de ambos, oral y tópico, ha demostrado superioridad frente a la monoterapia). La inducción de la remisión es dosis-dependiente, y hay que administrar al menos 3 g/día para lograr este objetivo. La mesalazina ha sustituido a la sulfasalacina por su menor riesgo de efectos secundarios, sobre todo intolerancia gástrica, erupción cutánea, azoospermia y reacciones lupoides. El efecto terapéutico debe observarse en el plazo de 2-4 semanas, y la dosis de inducción debe mantenerse durante un periodo de 8 semanas.

Los pacientes que no responden al tratamiento con mesalazina deben ser tratados con glucocorticoides; la dosis inicial debe ser equivalente a 1 mg/kg de prednisona administrados en dosis única matutina, y ha de reducirse de forma progresiva hasta suprimir el fármaco en unas 12 semanas.

En pacientes con brotes moderados, puede utilizarse un corticoide de liberación controlada a nivel colónico (beclometasona 5-10 mg/día) para minimizar los efectos adversos sistémicos de los corticoides. Cuando no se obtiene una respuesta adecuada a los glucocorticoides orales en el plazo de 3-5 días, se recomienda la administración intravenosa.

En caso de refractariedad a los corticoides e. v., el tratamiento de rescate debe realizarse bien con la administración de ciclosporina (2-4 mg/kg al día e. v. o 8-15 mg/Kg al día v. o.), o bien con un fármaco biológico (antes de iniciar cualquier fármaco inmunosupresor se debe realizar un cribado de infecciones previo; fundamentalmente hay que descartar tuberculosis activa o latente e infecciones por los virus de la hepatitis).

Si se trata de un brote grave, el biológico de elección es el infliximab. En los casos moderados, se puede utilizar cualquiera de los anti-TNF con indicación para CU (infliximab, adalimumab o golimumab), o un anticuerpo antiintegrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab), que inhibe el reclutamiento de leucocitos de forma selectiva en el intestino. Si con un fármaco de tercera línea no se obtiene respuesta en el plazo de unas dos semanas, se debe considerar la colectomía. La utilización consecutiva de fármacos inmunosupresores se asocia a un mayor riesgo de complicaciones, predominantemente infecciones (en caso de triple inmunosupresión se debe administrar profilaxis antibiótica con cotrimoxazol. Septrin Forte ® 800/160 mg, 3 veces por semana para la prevención de neumonía por *Pneumocistis jirovecci*).

Una vez alcanzada la remisión clínica, se debe iniciar tratamiento de mantenimiento, ya que, de lo contrario, la mitad de los pacientes presentarán una recidiva durante el año siguiente a la inducción de la remisión. En pacientes que han respondido al tratamiento con mesalazina o glucocorticoides, el tratamiento de mantenimiento se basará en la administración de mesalazina oral a dosis de 2 g/día, que reduce la probabilidad de recidiva a la mitad. En los pacientes que han respondido a la ciclosporina, el mantenimiento debe basarse en la administración de tratamiento inmunosupresor con azatioprina (2,5 mg/kg al día) o 6-mercaptopurina (1,5 mg/kg al día), ya que la ciclosporina no es eficaz para mantener la remisión a largo plazo. Cuando se ha utilizado un anticuerpo anti-TNF o un anticuerpo antiintegrina para inducir la remisión y se ha obtenido respuesta, esta puede ser mantenida mediante la administración continuada del mismo fármaco biológico. El tratamiento combinado con azatioprina e infliximab ha demostrado mayor eficacia que la administración en monoterapia de cualquiera de ambos.

4.1.3. Colitis ulcerosa grave

Los pacientes con enfermedad grave **deben ser hospitalizados**. En todos los casos, se tiene que practicar una radiografía simple de abdomen para descartar la presencia de megacolon tóxico y un estudio microbiológico de las heces, incluida la determinación de la toxina de *C. difficile* para excluir infecciones concomitantes.

Las medidas de soporte en estos pacientes son tan importantes como el tratamiento inmunosupresor de base, y han reducido drásticamente la mortalidad relacionada con esta situación.

Como **medidas de soporte**, en todos los casos se deben corregir los trastornos electrolíticos (hipopotasemia, hipomagnesemia, hipocalcemia), asegurar una adecuada hidratación por vía parenteral y dar soporte nutricional para evitar la desnutrición asociada a las pérdidas proteicas por vía enteral. El tratamiento con heparina profiláctica es obligatorio para disminuir el riesgo de complicaciones tromboembólicas que pueden llegar a ser graves.

El tratamiento de elección en los pacientes con CU grave, independientemente de la extensión de la enfermedad, es la administración de prednisona en dosis de 1 mg/kg por vía e. v. La persistencia de un número de deposiciones mayor a 8 por día, de sangre en las deposiciones, y una PCR igual o mayor de 45 mg/l se asocian con un elevado riesgo de corticorrefractoriedad y, por ende, de colectomía. Por lo tanto, estos parámetros deben ser evaluados de forma sistemática en todos los pacientes a la hora de establecer si hay una adecuada respuesta terapéutica a los corticoides endovenosos. Si no se obtiene una respuesta en un periodo de 3-5 días (corticorrefractoriedad), debe iniciarse tratamiento de rescate con ciclosporina (2-4 mg/kg al día e. v. vs. 8-15 mg/kg al día v. o.) si el paciente no ha sido tratado previamente con azatioprina, o con infliximab, en caso de que el paciente ya estuviera recibiendo azatioprina para el mantenimiento de la remisión.

Alternativamente, se puede considerar también la colectomía, si bien esta opción debe reservarse para los casos de refractoriedad a todas las líneas de tratamiento médico disponible o en casos de megacolon tóxico. Es crucial no demorar la introducción de estos fármacos de rescate en pacientes con un brote grave de CU con respuesta inadecuada a los glucocorticoides, ya que el riesgo de complicaciones y de mortalidad es elevado. Asimismo, tras la introducción de medicación de rescate, la vigilancia de estos pacientes debe ser estrecha, ya que el porcentaje de respuesta en esta situación clínica se sitúa en torno al 50 %, por lo que **la mitad de los pacientes requerirán finalmente tratamiento quirúrgico (colectomía)**. En cuanto al tratamiento de mantenimiento en los pacientes respondedores, el algoritmo terapéutico es el mismo que el indicado en el apartado anterior.

4.1.4. Colitis crónica activa o corticodependiente

Algunos pacientes presentan una actividad crónica persistente, o experimentan recidivas al disminuir o después de retirar los glucocorticoides (corticodependencia). El tratamiento con azatioprina (2,5 mg/kg al día) o mercaptopu-

rina (1,5 mg/kg al día) es eficaz en estas situaciones; se logra la remisión de la enfermedad y permite la retirada completa de los glucocorticoides en la mitad de los pacientes. El inicio del efecto tarda habitualmente 2-3 meses, por lo que se debe hacer una retirada lenta de los glucocorticoides a lo largo de este periodo de tiempo. Los pacientes deben ser sometidos a frecuentes controles analíticos inicialmente (cada 2-3 semanas) y después cada 3-4 meses para monitorizar posibles efectos adversos (leucopenia, anemia, aplasia, hepatotoxicidad). La determinación de la actividad eritrocitaria tiopurina-metil-transferasa (TPMTe) es útil para identificar a los pacientes con baja actividad del enzima (0,3 % de la población), que son los que tienen un mayor riesgo de desarrollar toxicidad medular al administrar el fármaco. Una vez iniciado este tratamiento, debe mantenerse al menos cuatro años, ya que su interrupción se asocia a un elevado índice de recidivas. No es obligatorio disponer de esta determinación antes de iniciar el tratamiento con tiopurinas, y disponer de ella no permite relajar los controles analíticos periódicos.

El tratamiento anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab) y el vedolizumab constituyen también alternativas terapéuticas eficaces para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con enfermedad crónica activa o corticodependiente. El tratamiento combinado con infliximab y azatioprina resulta también más eficaz en este escenario clínico que la administración de cualquiera de los fármacos en monoterapia.

Caso clínico

Varón de 45 años, sin antecedentes de interés. Derivado al gastroenterólogo por clínica de un mes de evolución de diarrea con sangre con un promedio 8-10 deposiciones/día, de las cuales 1-2 son nocturnas, de consistencia líquida/pastosa. El paciente refiere urgencia defecatoria y sensación de tenesmo ocasional. No tiene dolor abdominal ni fiebre. En el último mes, ha perdido tres kilos de peso. No explica antecedentes epidemiológicos de interés ni viajes recientes. No toma ninguna medicación de forma habitual ni tampoco en las últimas semanas. El estudio microbiológico de las heces descarta infecciones. Analíticamente destaca elevación de la PCR (2,4 mg/dL, N<1) y anemia (Hb 112 g/l) sin alteraciones en la función renal ni diselectrolitemia. La calprotectina fecal está elevada (870 µg/g). Se realiza una ileocolonoscopía en la que se evidencia afectación continua de la mucosa desde margen anal hasta la mitad del colon transverso en forma de eritema intenso, ausencia de patrón vascular, friabilidad y erosiones (sin úlceras). El resto del colon e íleon terminal son normales. La histología confirma el diagnóstico de colitis ulcerosa (infiltrado inflamatorio crónico en la lámina propia con polimorfonucleares y abscesos de cripta). Ante el diagnóstico de colitis ulcerosa extensa con afectación moderada (tanto a nivel clínico como endoscópico) se inicia tratamiento médico con mesalazina oral a dosis plenas 4g/d combinado con mesalazina tópica (enema 4 g/d). Tras dos semanas de tratamiento, se constata respuesta clínica con disminución del número de deposiciones y cese del sangrado. Tras dos semanas más de tratamiento combinado (oral y tópico), el paciente se encuentra en remisión clínica, por lo que se decide suspender el enema manteniendo los 4 g/d de mesalazina oral hasta completar 8 semanas. Pasado este tiempo, se disminuye la dosis de mesalazina oral a 2 g/d como mantenimiento de la remisión y prevención de recidiva.

5. Colectomía

La presencia de **complicaciones graves** como la hemorragia masiva, la perforación de colon y el cáncer colorectal son indicaciones absolutas de colectomía. La cirugía también está indicada en los casos de actividad grave refractaria a tratamiento médico o enfermedad crónicamente activa sin respuesta a tratamientos escalonados.

Independientemente de la extensión de la enfermedad, el tratamiento quirúrgico consiste en la proctocolectomía total con reconstrucción del tránsito intestinal mediante la realización de un reservorio ileoanal. La ileostomía definitiva es una alternativa válida al reservorio en pacientes de edad avanzada o en situaciones en las que existe compromiso del esfínter anal (enfermedades neurológicas, cirugía previa por fisura anal, etc.).

En los casos en los que la cirugía está indicada de forma urgente (brote grave, perforación, hemorragia), para disminuir el riesgo de complicaciones postoperatorias (fallo de sutura y/o sepsis), la cirugía se realiza en varias etapas. En el momento agudo, se realiza la colectomía (sin proctectomía) con la creación de una ileostomía temporal. En una segunda etapa, pasados unos meses, se completa la proctectomía y se realiza la construcción del reservorio ileoanal. En esta segunda intervención, en la mayoría de los centros se mantiene la ileostomía de protección para minimizar también el riesgo de fallo de sutura. Finalmente, en una tercera etapa, se cierra la ileostomía para restaurar la continuidad del tránsito intestinal.

La cirugía de la colitis ulcerosa debe realizarse en centros de referencia por cirujanos expertos en el manejo de este tipo de pacientes, por dos motivos principalmente. En primer lugar, porque la mortalidad asociada a la colectomía urgente en situaciones de colitis grave refractaria es significativamente superior en centros en los que el volumen de pacientes en esta situación clínica es menor, y, en segundo lugar, porque la calidad de vida de los pacientes con reservorio ileoanal realizado por un equipo experto es superior.

La cirugía de la CU no debe ser presentada al paciente como una cura definitiva de la enfermedad, puesto que una proporción elevada de pacientes, en torno al 50 %, presentarán al menos un episodio de **reservoritis** clínica, entidad que condiciona un marcado impacto en la calidad de vida de estos pacientes por episodios frecuentes de diarrea, dolor abdominal, urgencia defecatoria e incontinencia.

6. Apéndice

6.1. Puntos clave en el diagnóstico de la colitis ulcerosa

- Ante la sospecha de una CU, todos los pacientes deben tener un estudio microbiológico de heces, incluida la toxina de *C. difficile*, para descartar infecciones concomitantes.
- La colonoscopia con ileoscopia y toma de biopsias por segmentos es de obligatorio cumplimiento en la evaluación inicial ante la sospecha de una EII (fundamental para establecer el diagnóstico diferencial entre CU y EC).
- El estudio de extensión de la enfermedad es crucial para adecuar el tratamiento médico (oral y tópico).
- Una estenosis colónica en el contexto de la CU debe ser considerada maligna hasta que se demuestre lo contrario. Si no puede realizarse una evaluación histológica adecuada, está indicada la colectomía.

6.2. Puntos clave en la colitis ulcerosa grave

- Un brote agudo de CU grave debe considerarse una emergencia médica.
- La detección precoz de factores pronósticos y el inicio de tratamiento de rescate en caso de refractariedad reduce significativamente la mortalidad.
- El hallazgo de distensión de intestino delgado en la radiografía simple de abdomen identifica los pacientes con alto riesgo de desarrollar corticorre-fractariedad y megacolon tóxico.
- Tanto ciclosporina como infliximab pueden utilizarse en pacientes con CU grave refractaria a esteroides.
- El momento de la colectomía es sin duda la decisión clínica clave más difícil e importante, y debe consensuarse por el gastroenterólogo y el cirujano.

7. Abreviaturas

AINEs: antiinflamatorios no esteroideos

CMV: citomegalovirus

CU: colitis ulcerosa

EC: enfermedad de Crohn

EII: enfermedad inflamatoria intestinal

PCR: proteína C reactiva

TPMT: tiopurina-metil-transferasa

UCEIS: Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity

Bibliografía

Annese V., Daperno M., Rutter M., et al. (diciembre 2013). European evidence-based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. European Crohn's and Colitis Organisation. *J Crohns Colitis*, 7(12): 982-1018. Guía europea de consenso de la ECCO sobre endoscopia en enfermedad inflamatoria intestinal. **(4)**

Ford AC., Bernstein CN., Khan KJ., et al. (2011). Glucocorticosteroid therapy in inflammatory bowel disease: systematic review and metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 106: 590-99. Revisión sistemática y metaanálisis del uso de corticoides en enfermedad inflamatoria intestinal. Lectura recomendada. **(7)**

Harbord M., Eliakim R., Bettenworth D., Karmiris K., et al. (julio 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. Guía europea de consenso de la ECCO que aborda el tratamiento de la colitis ulcerosa en los diferentes escenarios clínicos. De lectura obligada. **(2)**

Ho GT., Mowat C., Goddard CJ., 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: 1079-87. En este estudio se evaluaron a 167 pacientes con colitis ulcerosa grave (antes de la era de los biológicos) y se realizó un análisis de regresión logística para identificar las variables asociadas al fracaso temprano (tercer día) del tratamiento con corticoides. **(3)**

Mañosa M., Cabré E., Garcia-Planella E., et al. (diciembre 2011). Decision tree for early introduction of rescue therapy in active ulcerative colitis treated with steroids. *Inflamm Bowel Dis.*, 17(12): 2497-502. En este estudio se proporciona un modelo de árbol de decisión basado en parámetros clínicos y biológicos para la introducción temprana de terapias de rescate en pacientes con colitis ulcerosa grave. **(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: 1909-15. Estudio prospectivo, randomizado, que compara la eficacia de ciclosporina versus infliximab en pacientes con colitis ulcerosa grave refractaria a esteroides. El estudio concluye que ambas modalidades de tratamiento son igual de eficaces, con tasas de respuesta cercanas al 50 % para ambos tratamientos. **(11)**

Lichtiger S., Present DH., Kornbluth A., et al. (1994). Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*, 330: 1841-45. Primer estudio randomizado controlado con placebo que evaluó la eficacia de ciclosporina para el tratamiento de rescate de la colitis ulcerosa refractaria a corticoides. El estudio demostró una eficacia del 82 % para ciclosporina en comparación al 0 % del grupo placebo. **(6)**

Ordás I., Domènech E., Mañosa M., et al. (noviembre 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. Se trata de la serie más larga publicada hasta la fecha de pacientes con colitis ulcerosa grave, refractaria a corticoides, tratados con ciclosporina e infliximab, con un total de 740 pacientes. Estudio realizado en el seno del grupo español de trabajo en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa (GETECCU). Este estudio demuestra que tanto ciclosporina como infliximab tienen una eficacia similar, con una menor tasa de efectos adversos graves en el grupo de pacientes tratados con ciclosporina. Se demuestra, además, que el riesgo-beneficio del tratamiento secuencial con ciclosporina seguido de infliximab en pacientes no respondedores a ciclosporina es aceptable. **(12)**

Ordás I., Domènech E., Mañosa M., et al. (mayo 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. Estudio multicéntrico observacional realizado en nuestro medio de pacientes con colitis ulcerosa grave refractaria a corticoides que requieren colectomía por fracaso en tratamiento médico. En este estudio, se identifica que en una edad superior o igual a cincuenta años, el hecho de ser operado en un hospital no terciario y la realización de la colectomía de forma urgente están asociados de forma independiente a un incremento del riesgo de mortalidad tras la colectomía. Sin embargo, el uso de tratamiento inmunosupresor con ciclosporina o infliximab antes de la cirugía, no aumenta el riesgo de mortalidad. **(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 este estudio, se demuestra que la terapia combinada con infliximab

y azatioprina en colitis ulcerosa moderada-grave es superior a cualquiera de las dos terapias por separado. **(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: 556–85. Guía de consenso de las sociedades europeas de enfermedad inflamatoria intestinal y radiología sobre las técnicas de imagen para el diagnóstico y monitorización de la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. **(5)**

Rutgeerts P., Sandborn WJ., Feagan BG., et al. (2005). Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*, 353: 462-76. Estudio pivotal, randomizado, doble ciego, que demuestra la superioridad de infliximab frente a placebo para el tratamiento de la colitis ulcerosa moderada-grave refractaria a terapias convencionales. **(9)**

Ungaro R., Mehandru S., Allen PB., et al. (abril 2017). Ulcerative colitis. *Lancet*, 29, 389(10080): 1756-1770. Excelente revisión de los todos los conceptos abordados en este capítulo (fisiopatología, epidemiología, diagnóstico y tratamiento tanto médico como quirúrgico). De lectura obligada. **(1)**