

# Enfermedad inflamatoria del tracto intestinal. Colitis ulcerosa

B. Beltrán<sup>a,b,c</sup>, E. Sáez-González<sup>a,b,\*</sup>, B. Mateos<sup>b</sup> e I. Moret<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Digestiva. Hospital La Fe. Valencia. España. <sup>b</sup>Instituto de Investigación Sanitaria La Fe. Valencia. España. <sup>c</sup>CIBEREHD.

## Palabras Clave:

- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Colitis ulcerosa
- Colonoscopia
- Aminosalicilatos
- Fármacos biológicos

## Keywords:

- Inflammatory bowel disease
- Ulcerative colitis
- Colonoscopy
- Aminosalicylates
- Biological drugs

## Resumen

La enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EICI) es una enfermedad de etiología probablemente relacionada con la alteración de la respuesta inmune, cuyo órgano diana es el tracto digestivo. Está aumentando en incidencia y prevalencia. Dentro de ellas se diferencian la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. El diagnóstico se fundamenta en datos clínicos, de imagen, especialmente endoscopia (colonoscopia con ileoscopia) y enterorresonancia magnética (para el diagnóstico diferencial con la enfermedad de Crohn) y en los hallazgos anatomopatológicos. Los aminosalicilatos orales y tópicos (intrarrectales) en la colitis ulcerosa son los fármacos más ampliamente utilizados. Los corticoides siguen siendo de elección en los brotes moderados y graves. En las formas refractarias pueden indicarse fármacos inmunomoduladores (azatioprina y 6-mercaptopurina y ciclosporina), granulocitoaféresis y fármacos biológicos, como los anti-TNF. Recientemente se han incorporado nuevos tratamientos como vedolizumab (molécula antiintegrina) y el tofacitinib (inhibidor de la familia de las JAK-quinasas).

## Abstract

### Inflammatory bowel disease. Ulcerative colitis

Etiology of chronic inflammatory bowel disease (CIBD) likely involves immunological factors acting on digestive tract. Its incidence and prevalence are growing. CIBD includes ulcerative colitis and Crohn's disease. Diagnosis relies on clinical and imaging data, highlighting endoscopy (colonoscopy with ileoscopy) and magnetic resonance enterography (differential diagnosis of Crohn's disease), and on anatomopathological findings. Drugs widely use in ulcerative colitis are oral and topical (intrarectal) aminosalicylates. In mild and severe outbreaks, corticosteroids continue being the treatment of choice. Immunomodulatory drugs (azathioprine and 6-mercaptopurine and cyclosporine), granulocytapheresis and biological drugs, such as anti-TNF, can be used in patients with refractory cases. Recently, new drugs have been included: vedolizumab (anti-integrin molecule) and tofacitinib (a JAK inhibitor)

## Introducción y conceptos generales

La enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EICI) agrupa una serie de trastornos cuya etiología es aún hoy desconocida, pero que se asocian con una alteración de la respuesta inmune anómala y que producen lesiones de profundidad y extensión variable en el intestino.

Son enfermedades de curso crónico que no tienen tendencia a la curación y cuyo curso evolutivo es difícil de predecir. En ellas se alternan períodos de mayor y menor intensidad sintomática.

El término EICI engloba a dos entidades más diferenciadas: la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y otra que actualmente se denomina colitis inclasificable o pendiente de clasificar (CI). El término colitis indeterminada se reserva para las piezas quirúrgicas de colectomía de los pacientes intervenidos en situación de gravedad o refractariedad al tratamiento y que presentan alteraciones que no permiten clasificarlas claramente ni como EC ni como CU.

Correspondencia

Correo electrónico: esteban.digestivo@gmail.com

Es importante recordar una serie de definiciones que recogemos en la tabla 1.

## Sospecha clínica y diagnóstico

La EICI puede presentarse de muy distintas maneras, pero en general debe sospecharse ante la presencia crónica o recurrente de algunos de los siguientes signos o síntomas: rectorragia, dolor abdominal, distensión, episodios de diarrea, tenesmo o urgencia defecatoria, presencia de lesiones perianales y existencia de determinadas manifestaciones extraintestinales o sistémicas. Entre estas últimas, cabe destacar la fiebre, la pérdida de peso, la anemia, el retraso del crecimiento y la maduración sexual en niños, aftas y ulceraciones en la boca y determinadas lesiones dérmicas, oculares, articulares y hepáticas concretas que se detallarán en el artículo dedicado a las manifestaciones extraintestinales.

Otra serie de entidades que pueden producir inflamación crónica del intestino, bien de causa conocida (colitis isquémica, colitis actínica, tuberculosis, colitis por otros microorganismos, etc.) o de causa desconocida (colitis microscópica, colitis segmentaria de la enfermedad diverticular, etc.) deben excluirse para poder diagnosticar una EICI en sentido estricto (tabla 2).

Para el diagnóstico de certeza de EICI se deben sopesar los datos clínicos y los resultados de la endoscopia, la anatomía patológica y las pruebas de imagen.

Son de especial relevancia para la sospecha diagnóstica los antecedentes familiares de EICI y también, aunque con no tanta potencia, los de otras enfermedades autoinmunes: artritis, psoriasis, uveítis anterior, etc.

## Colitis ulcerosa

### Concepto

La CU es un proceso inflamatorio crónico del colon que se caracteriza por una inflamación continua de la mucosa que afecta al recto y, en continuidad, al resto del colon, con una variabilidad en la extensión afecta que condiciona su patrón clínico<sup>1</sup>. Este patrón lo define la localización (extensión) que puede ser desde el recto, E1, a la totalidad del colon, E3.

La enfermedad que afecta exclusivamente al recto (15-18 cm distales del colon) se considera como E1 en la

**TABLA 1**  
**Definiciones en enfermedad inflamatoria intestinal**

Brote	Periodo en el que un paciente con EICI padece síntomas y signos dependientes de la reactivación de su proceso inflamatorio
Gravedad	Intensidad del brote que determina con frecuencia los síntomas y signos y cuya valoración se realizará con índices clínicos, marcadores biológicos o datos morfológicos
Remisión	Disminución (denominada remisión parcial o, en ensayos clínicos, respuesta) o desaparición (remisión completa) de los síntomas y signos de la enfermedad
Enfermedad quiescente	Término utilizado en situaciones de remisión prolongada, especialmente en el caso de la CU
Curación mucosa	Situación en la que, además de no existir actividad clínica, se constata la desaparición de las lesiones intestinales mediante endoscopia

CU: colitis ulcerosa; EICI: enfermedad inflamatoria crónica intestinal.

**TABLA 2**  
**Diagnóstico diferencial entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa**

	Enfermedad de Crohn	Colitis ulcerosa
Datos clínicos	Síntomas sistémicos: astenia, adelgazamiento, fiebre Diarrea de volumen mayor Predomina el dolor abdominal Masa en la exploración Enfermedad perianal	Predomina la rectorragia Deposiciones de menor volumen y numerosas Tenesmo. Síndrome rectal Síntomas generales solo en casos graves
Datos endoscópicos	El recto no suele estar afectado Mucosa sana interpuesta entre lesiones Aftas Úlceras serpiginosas o profundas Estenosis frecuente Frecuente afectación ileal	Recto casi siempre afecto Afectación más típica continua Superficie mucosa granujienta Hiperemia, friabilidad, erosiones Úlceras solo en casos graves Rara afectación ileal (ileítis por reflujo)
Datos histológicos	Afectación parcheada Afectación transmural, más allá de la mucosa Agregados linfoides Granulomas (40%) Fibrosis Neutrofilia de lámina propia Hipertrofia de plexos nerviosos	Afectación difusa Limitada a mucosa Abscesos cripticos Depleción de mucina y de células caliciformes Distorsión de la arquitectura

clasificación de Montreal y supone el 30-40% de la CU. Las formas cuya afectación llega al ángulo izquierdo son denominadas E2 y suponen el 30-35%. La pancolitis o afectación de todo el colon o al menos hasta el ángulo hepático es denominada E3 y supone el 25% de las colitis.

La clasificación de Montreal de la CU se detalla en la tabla 3 y los patrones clínicos (extensión) en la figura 1.

Esta clasificación no es estática en el tiempo, ya que las formas más distales pueden progresar en extensión durante la evolución y las formas más proximales pueden, con el tiempo y habitualmente el tratamiento, presentar reagudizaciones posteriores en las que solo entren en actividad los tramos distales. No obstante, a efectos de seguimiento, se considerará colitis extensa si en cualquier momento de la evolución ha estado implicado un tramo distal al ángulo hepático del colon<sup>2</sup>.

### Mecanismos etiopatogénicos

La teoría más aceptada es que esta enfermedad inmunomediada se produce como resultado de la interacción entre el

TABLA 3

## Clasificación de Montreal de la colitis ulcerosa

Extensión E	<b>E1</b> Proctitis ulcerosa. Afectación limitada al recto <b>E2</b> Colitis izquierda o distal. Afectación distal al ángulo esplénico <b>E3</b> Colitis ulcerosa extensa/pancolitis. Afectación proximal al ángulo esplénico
Gravedad (severity) S	<b>S0</b> Remisión clínica, asintomático <b>S1</b> Leve. Cuatro o menos deposiciones al día, con o sin sangre, ausencia de síntomas sistémicos y ausencia de marcadores clásicos de inflamación <b>S2</b> Moderada. Cinco o más deposiciones diarias, pero con mínimos signos de afectación sistémica <b>S3</b> Grave. Al menos seis deposiciones diarias, taquicardia de más de 90 lpm. Temperatura de más de 37,5°C, hemoglobina < 10,5 g/100 ml y VSG mayor de 30 mm/h

VSG: velocidad de sedimentación globular.

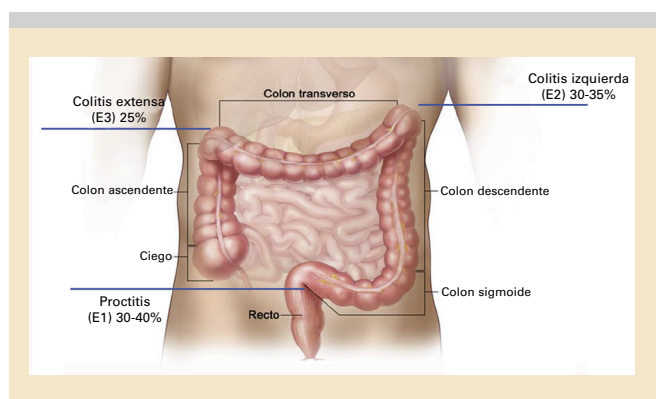


Fig. 1. Patrones clínicos (extensión) en la colitis ulcerosa.

huésped y el medio ambiente, incluyendo la microbiota intestinal, el sistema inmunitario, la genética del individuo y factores ambientales específicos. Las investigaciones más recientes en el campo de la genética de la EICI han permitido la identificación de numerosos genes asociados al desarrollo de la EII que demuestran la naturaleza poligénica de estas enfermedades y que clarifican nuevos mecanismos patogénicos<sup>1</sup>. Actualmente, se está intentando esclarecer la implicación de los mecanismos epigenéticos tales como la metilación del ADN, la acetilación de histonas y los micro-RNA en la patogenia de la EICI<sup>2</sup>. Estas moléculas, además de ayudarnos a mejorar el conocimiento de la fisiopatología de esta enfermedad, permiten obtener nuevas dianas terapéuticas y son útiles como biomarcadores no invasivos para el diagnóstico de actividad de la enfermedad, la gravedad, la respuesta terapéutica y la degeneración asociada a la EII. Estos conocimientos han contribuido a definir la hipótesis más aceptada de la patogénesis de la EICI, en la que las interacciones complejas entre la genética, los factores ambientales, las interacciones huésped-microbiota y el sistema inmune del huésped (inmunidad innata y adaptativa) conducen al desarrollo de respuestas inmunes aberrantes que condicionan una inflamación intestinal crónica con pérdida de la homeostasis intestinal.

Los factores genéticos tienen su peso tanto en la EC como en la CU. Sin embargo, la heredabilidad conferida por

la predisposición genética es menor de lo esperado. Los datos disponibles actualmente indican que el porcentaje de heredabilidad explicada por las variantes genéticas fue del 13,1% en la EC y del 8,2% en la CU<sup>3</sup>. Por lo tanto, comprender el papel de otros factores, como las modificaciones epigenéticas que pueden ser moduladas por el ambiente, es un paso fundamental para un mejor entendimiento de la sofisticada patogenia de la EICI.

En pacientes con EII se produce una alteración en la microbiota, lo que se conoce como disbiosis<sup>4</sup>, que implica una pérdida de tolerancia y una reactivación inmunológica hacia el conglomerado de bacterias que conforman el microbioma de los pacientes. El patrón de disbiosis más asociado con pacientes con EII es un descenso en la diversidad de bacterias comensales, particularmente en Firmicutes y Bacteroides, y un aumento relativo de especies bacterianas pertenecientes a *Enterobacteriaceae*. Por lo tanto, una respuesta inmune exagerada de la mucosa contra los microorganismos intestinales en individuos genéticamente susceptibles es uno de los principales mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la enfermedad.

Respecto a la inmunidad, en la patogenia de la EII se produce una disregulación del sistema inmunológico, con una respuesta inmune intestinal excesiva e incontrolada que activa la inmunidad adaptativa y perpetúa un daño inflamatorio crónico a nivel de la mucosa intestinal. Las estrategias inmunorreguladoras actuales van dirigidas a la supresión o modulación de dicha alteración inmunológica, con el objetivo de revertir la inflamación de la mucosa<sup>5</sup>.

La inmunidad innata es la primera en reaccionar ante una situación de aumento de permeabilidad intestinal que se produce a nivel de la mucosa intestinal. La infiltración de la mucosa por leucocitos polimorfonucleares neutrófilos y su migración a través del epitelio es uno de los eventos precoces que caracterizan la inflamación intestinal activa de la EII. La liberación de mediadores proinflamatorios y de proteínas de señalización da lugar a una disfunción de la barrera epitelial y a un daño proteolítico y oxidativo tisular, con la consiguiente expansión y perpetuación del proceso inflamatorio. Las células dendríticas (CD) controlan la señalización entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa para mantener la homeostasis intestinal<sup>6</sup>. El reconocimiento de antígenos microbianos por los macrófagos y las CD está mediado por receptores de reconocimiento de patrones (PRR), incluidos los *toll-like receptors* (TLR) y los receptores *NOD-like* (NLR) que reconocen patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). El reconocimiento de los PRR y la expresión de los mismos está altamente regulada para conseguir mantener una respuesta tolerogénica a las bacterias comensales y prevenir respuestas inmunológicas alteradas. Sin embargo, se han identificado mutaciones que codifican TLR y NLR en la EII que condiciona una pérdida de tolerancia.

El sistema inmune adaptativo tiene un papel central en la progresión y perpetuación de los eventos inflamatorios crónicos vistos en la EICI. Clásicamente, desde un punto de vista inmunopatogénico, se ha asociado la CU con una respuesta mediada por Th2 (con activación y producción de IL-4, IL-5 e IL-13). En la mucosa intestinal de pacientes con CU se ha observado que las células T liberan mayores canti-

dades de IL-5 e IL-13 que los pacientes con EC y que los controles. La IL-13 podría contribuir al desarrollo de EICI a través de una alteración de la función de la barrera epitelial. Sin embargo, terapias dirigidas frente a la vía Th2 mediante los anticuerpos anti-IL-13 como tralokinumab y anrukinzumab no obtuvieron los resultados esperados. Estas circunstancias ponen de manifiesto la complejidad de las respuestas del sistema inmunológico. En los últimos años, con la expansión del conocimiento de la inmunopatología de la EII, se han caracterizado nuevas subpoblaciones de células T efectoras, como las Th17 y las Th9 (con actividad proinflamatoria) y las Th22 (con actividad antiinflamatoria: defensa de la barrera intestinal con inducción de mucina, reparación epitelial y defensa antimicrobiana) y de células T reguladoras<sup>5,7,8</sup>.

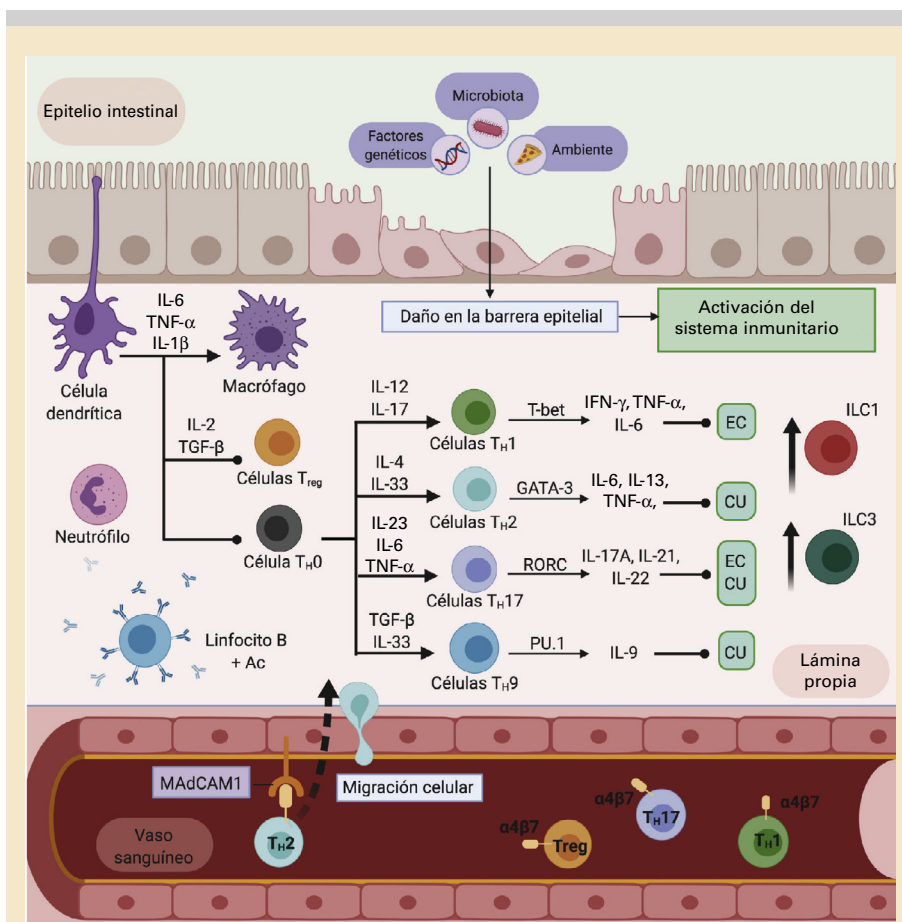
En la CU hay un aumento del porcentaje de células Th17 en la mucosa de los pacientes, así como de las citoquinas que determinan la diferenciación de estas células, la IL-21 y la IL-23. Del mismo modo, hay abundante producción de la IL-17A principal producto de las Th17. Cabe destacar que mientras las terapias dirigidas hacia la interferencia de la diferenciación y expansión de las Th17 han sido un éxito, los intentos de desarrollar terapias dirigidas a la actividad de las células Th17 han fracasado.

Lo más novedoso en la CU desde el punto de vista inmunológico es la caracterización de las células Th9<sup>9</sup>. Esta subpoblación de células se encuentra incrementada en la mucosa de pacientes con CU. Se caracterizan por la secreción de IL-9 y son inducidas por la IL-4 y el TGF-β en presencia de varios factores transcripcionales, incluyendo el PU.1 y el factor regulador de interferón tipo 4 (IRF4). La IL-9 es clave en la activación de los mastocitos de la mucosa, en la amplificación de la respuesta de los linfocitos T y en la resistencia de los polimorfonucleares a la apoptosis. Se sugiere que la IL-9 deteriora la función de la barrera intestinal al bloquear la proliferación de células epiteliales intestinales y ejercer una regulación negativa de la expresión de varias proteínas de unión estrecha, incluidas la claudina y la ocludina<sup>9</sup>. Además, los niveles de IL-9 en mucosa también pueden reflejar la actividad de la enfermedad, ya que se ha descrito un incremento de los niveles de IL-9 en pacientes con CU grave en comparación de pacientes con CU leve y pacientes control. El papel de las células Th9 ha sido evaluado principalmente en modelos experimentales de colitis, en los que se ha identificado un aumento del número de células Th9 durante la actividad de la

enfermedad, lo que sugiere que un control de la expansión y de la actividad de las células Th9 podría ser una buena estrategia de tratamiento (fig. 2)<sup>8</sup>.

### Manifestaciones clínicas

La diarrea o la presencia de heces con menor consistencia durante más de 4-6 semanas ayuda a diferenciar la CU extensa de la mayoría de casos de diarrea infecciosa. Por otro lado, cuando la afectación es rectal, se produce la emisión frecuente de pequeñas cantidades de sangre y moco aisladas o junto a pequeñas cantidades de heces líquidas. Esta sintomatología distal se conoce como síndrome rectal e incluye los síntomas de urgencia, tenesmo rectal y pujos. En casos de importante afectación rectal, puede aparecer incontinencia anal, lo que merma la calidad de vida de los pacientes. Paradójicamente, algunos pacientes con colitis izquierda pueden presentar estreñimiento en lugar de diarrea durante los brotes. La rectorragia es otro síntoma frecuente en la CU, siendo casi la norma en los pacientes con afectación rectal: proctitis. Hay que destacar que en la mayoría de los pacientes con CU el dolor no es un síntoma predominante como en la EC y, por otro lado, la presencia de fístulas simples es posible. Sin em-



**Fig. 2. Descripción de los mecanismos etiopatogénicos implicados en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. IL: interleucina; TGF: factor de crecimiento transformante; TNF: factor de necrosis tumoral. Figura realizada con BioRender.com. Autores Mateos B y Sáez-González E.**

bargo, las fístulas perianales recurrentes y complejas deben hacer sospechar una EC. Además de los síntomas digestivos, al tratarse de una enfermedad sistémica, los pacientes pueden presentar síntomas como anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso, anemia o ferropenia y manifestaciones extraintestinales por afectación de otros órganos: artropatía axial o periférica, epiescleritis y eritema nodoso que pueden acompañar a la presentación de la enfermedad en aproximadamente un 10% y rara vez preceden a los síntomas digestivos. Cabe destacar que los fenómenos tromboembólicos, al igual que en la EC, son más frecuentes que en la población general, pero se suelen asociar a enfermedad activa y extensa<sup>4,6</sup>. A todo ello hay que sumar la afectación de la esfera psicosocial de los pacientes, la cual va a determinar el impacto en la calidad de vida de los enfermos con esta patología.

## Formas de comienzo

En la evolución de la CU, el perfil más frecuente de pacientes que nos vamos a encontrar es el de un enfermo que tras un brote leve o moderado entra en remisión y posteriormente sigue la enfermedad en curso silente. Sin embargo, hasta un 20% de los pacientes van a tener cuando se presente un brote repentino de mayor gravedad, caracterizado por la intensidad de la afectación, y que va a dar lugar a una evolución más tórpida. El brote de colitis aguda grave también podemos verlo como forma evolutiva durante el curso de la CU en un 15% de los pacientes. Desde el punto de vista clínico, la CU grave se define por los criterios de Truelove-Witts que incluyen más de 6 deposiciones al día con sangre, asociando fiebre, taquicardia, anemia (hemoglobina menor de 10,5 g/dl) y velocidad de sedimentación globular mayor de 30 mm/hora. Estos brotes graves requieren de hospitalización y su manejo inicial es muy importante, ya que conllevan un alto riesgo de colectomía.

Como complicación de la CU aguda grave, un 5% de los pacientes pueden desarrollar un megacolon tóxico, el cual se caracteriza por la aparición de una dilatación total o segmentaria del colon, no obstructiva, superior a 6 cm de diámetro y con una toxicidad sistémica asociada. Clínicamente los pacientes presentan un estado general grave, con dolor abdominal, fiebre, taquicardia, leucocitosis y diarrea con sangre. No es extraño que la diarrea inicial haya desaparecido y dé paso a un cuadro de estreñimiento («falsa mejoría») con progresiva distensión del abdomen. Es importante tener en cuenta, en este contexto, que el tratamiento con corticoides y el uso de analgésicos puede enmascarar algunos de los síntomas y signos típicos del megacolon tóxico. El manejo multidisciplinar va encaminado a reducir la gravedad de la CU, recuperar la motilidad del colon, evitar la perforación, etc. En casos de riesgo vital es obligatoria una colectomía que puede salvar la vida del paciente, por lo que el manejo coordinado con cirugía es imprescindible.

Cuando la CU se diagnostica en la edad pediátrica, la forma de presentación puede ser más extensa, más grave y más rebelde a los tratamientos habituales. Un rasgo distintivo de la edad pediátrica es que la entidad «colitis indeterminada» se produce con mayor frecuencia en la población de

inicio temprano que en niños mayores o adultos. Se mantiene durante un largo período la tipificación como indeterminada, sin llegar muchas veces a definirse entre CU o EC. La CI de la infancia tiene una alta tendencia a la afectación cólica grave, con afectación extensa y grandes complicaciones posquirúrgicas<sup>9</sup>.

Los pacientes de edad avanzada pueden tener un primer brote de CU más grave, si bien la presentación clínica habitual de la CU suele ser más sutil, con menos hemorragia, diarrea y dolor abdominal. La enfermedad distal es más común y suele haber menor proporción de enfermedad extensa<sup>10</sup>.

## Estrategia diagnóstica de la colitis ulcerosa

La endoscopia desempeña un papel esencial en el diagnóstico y manejo de la EICI, sobre todo en la CU, donde sigue siendo el patrón oro. El uso de la endoscopia va más allá de la vertiente estrictamente diagnóstica y debe integrarse en una estrategia práctica de trabajo global a lo largo de todo el proceso. Permite establecer el diagnóstico, define la extensión y la gravedad, monitoriza la respuesta terapéutica, detecta la displasia y proporciona tratamiento específico en ciertas circunstancias a lo largo de la historia natural de la enfermedad.

En la CU es esencial la evaluación y documentación de la extensión de la inflamación para clasificar el cuadro como proctitis, colitis izquierda (hasta ángulo esplénico) o pancolitis. Determinar la intensidad de la actividad inflamatoria es el otro punto clave para diagnosticar la enfermedad como leve (pérdida de luminiscencia vascular y mucosa eritematosa-granular), moderada (edema y microulceraciones difusas) o grave (úlceras notables, exudados y sangrado espontáneo).

Los cambios endoscópicos típicos comienzan en la misma línea pectínea y se extienden proximalmente de modo difuso, confluyente y concéntrico, demarcándose con frecuencia de forma abrupta del área sana, sobre todo en las colitis distales. La ausencia de compromiso rectal es rara, aunque ocurre más frecuentemente en niños antes de iniciar tratamiento o en adultos que han seguido terapia tópica previamente a la exploración. Puede observarse afectación exclusivamente cecal en algunos casos de CU izquierda, aunque si ambas circunstancias ocurren en un paciente recién diagnosticado, interesa revisar también el intestino delgado. La afectación periapendicular se observa hasta en un 75% de los casos, y se ha relacionado en algunos estudios con una mejor respuesta terapéutica y mayor riesgo de reservoritis tras la anastomosis íleo-anal. El compromiso ileal distal con daño cecal difuso (ileítis *backwash*) se ha asociado a pancolitis y expresa peor pronóstico<sup>11</sup>.

## Biomarcadores útiles en la colitis ulcerosa y su correlación con la actividad inflamatoria

La disponibilidad de marcadores biológicos objetivos que se correlacionen de forma adecuada con la actividad clínica, endoscópica e incluso histológica es de gran valor en la práctica

clínica diaria. La naturaleza no invasiva de los mismos los convierte en herramientas más accesibles, menos costosas y mejor toleradas que además pueden ayudar a seleccionar a los pacientes que deben someterse a una endoscopia<sup>12</sup>.

### Proteína C reactiva

Es una proteína sintetizada en el hígado, su concentración normal es inferior a 1 mg/l, sin embargo, aumenta rápidamente ante cualquier proceso inflamatorio del organismo. Su vida media es corta (19 horas), por lo que aumenta y disminuye rápidamente tras establecerse o resolverse, respectivamente, el proceso inflamatorio. La concentración de proteína C reactiva (PCR) también se correlaciona con la gravedad del proceso inflamatorio, de modo que procesos leves-moderados pueden condicionar una concentración de PCR entre 10-40 mg/l; sin embargo, procesos graves determinarían un mayor incremento (entre 50-200 mg/l). En la EICI se ha descrito un comportamiento diferente de la PCR entre la EC y la CU, de modo que su elevación suele ser mayor en la EC y bastante menor en la CU. No se ha encontrado una explicación clara para este hecho, pero se ha sugerido que la mayor expresión de IL-6 secundaria a la afectación transmural de la EC condiciona un mayor aumento en la EC que en la CU.

La PCR se incrementa en las fases activas de la EICI. La PCR es el marcador serológico que más estrechamente se correlaciona con la actividad clínica de la EICI (tabla 2); sin embargo, su correlación con la actividad endoscópica es más variable. Parece tener más utilidad en la EC que en la CU. En la CU el papel de la PCR en la evaluación de la actividad es más limitado que en la EC, lo que dificulta la capacidad de este biomarcador para diferenciar entre enfermedad activa y quiescente. No obstante, algunos autores han relacionado niveles elevados de PCR con CU activa y extensa. El valor de la PCR en la determinación del grado de actividad de la CU no está bien establecido, ya que no se han descrito puntos de corte y existe superposición entre sus valores y los diferentes grados de actividad (leve, moderada o grave).

### Calprotectina

Los biomarcadores fecales son proteínas y productos de degradación leucocitarios que han de ser estables, conservarse fácilmente y no ser degradables por enzimas contenidas en la luz intestinal. La ventaja de los marcadores fecales es su mayor especificidad para el diagnóstico de enfermedades gastrointestinales, al elevarse solo en procesos orgánicos propiamente digestivos que cursan con una marcada eliminación de leucocitos por las heces. Estos marcadores guardan una buena correlación con las lesiones mucosas colónicas, permitiendo una buena estimación de la actividad de la enfermedad y su monitorización podría sustituir a la revisión endoscópica en determinadas situaciones<sup>13</sup>.

La calprotectina es una proteína presente en el citoplasma de los neutrófilos y representa el 60% de las proteínas del citoplasma de los granulocitos. Es estable a temperatura ambiente durante largos períodos; su cuantificación es sencilla mediante ELISA y no es muy costosa. Se ha estimado que niveles normales de calprotectina estarían por debajo de 50 µg/g, aunque algunos autores consideran valores norma-

TABLA 4

**Precisión diagnóstica de calprotectina fecal y proteína C reactiva en la enfermedad inflamatoria intestinal**

	Sensibilidad	Especificidad	VPP (%)	VPN (%)	Precisión diagnóstica (%)
CF > 50 µg/g	88	73	76	86	84
PCR > 5 mg/l	49	92	86	64	66

CF: calprotectina fecal; PCR: proteína C reactiva; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo. Adaptada de Freeman K, et al<sup>12</sup>.

les inferiores a 100 µg/g. La limitación es que no es específica de la EICI y, por el contrario, puede aumentar por otros factores como el consumo de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), inhibidores de la bomba de protones (IBP), edad, actividad física y dieta.

Se ha descrito una buena correlación entre los valores de calprotectina y la actividad de la EICI (tanto en CU como en EC) (tabla 4), tanto clínica como endoscópica e histológica; con una correlación más directa aún con los hallazgos histológicos que con los endoscópicos. Parece ser que la calprotectina es un marcador más eficiente que la PCR en la evaluación de la actividad, mostrando un coeficiente de correlación con *scores* endoscópicos de actividad de 0,70; sin embargo, esta correlación es aún imperfecta. Una limitación de este biomarcador es que parece mostrar una correlación menor con la actividad endoscópica del intestino delgado.

## Valoración de la gravedad clínica y de la actividad inflamatoria

Para cuantificar el grado de afectación inflamatoria en estas enfermedades se utilizan índices de actividad, especialmente útiles como herramienta de medida consensuada en los ensayos clínicos controlados que valoran la eficacia terapéutica.

Existen índices de actividad clínicos, endoscópicos e histológicos y, en ocasiones, mixtos. En la CU los más utilizados son el índice de Truelove-Witts y el *Mayo Clinic Score* (tabla 5). La correlación entre los índices clínico-biológicos y endoscópicos en la CU es buena. La remisión clínica se acompaña de remisión endoscópica en más del 70% de los casos y el riesgo de recidiva clínica disminuye cuando existe curación endoscópica. Cuando consideramos la curación endoscópica como objetivo terapéutico, se recomienda un *ulcerative colitis endoscopic index of severity* (UCEIS) de 0 (tabla 6). El índice endoscópico de la Clínica Mayo es el más utilizado en los ensayos clínicos; generalmente se considera curación de las lesiones una puntuación endoscópica de 0 o 1, si bien una puntuación de 0 ofrece más beneficios clínicos a largo plazo (remisión) (tabla 5). Los índices han sido revisados recientemente y se pueden consultar en su totalidad<sup>14</sup>.

Estos índices son especialmente útiles en el contexto de ensayos clínicos controlados para definir la inclusión de pacientes y para establecer el concepto de recidiva, remisión y éxito terapéutico.

**TABLA 5**  
**Índice de actividad de la colitis ulcerosa de la Clínica Mayo**

Variable		Puntuación
Frecuencia defecatoria	Normal	0
	1-2 deposiciones más de lo habitual	1
	3-4 deposiciones al día más de lo habitual	2
	> de 4 deposiciones más de lo habitual	3
Sangrado rectal	Ninguno	0
	Hilos hemáticos en heces en menos de la mitad de las deposiciones	1
	Sangrado visible mezclado con las heces en la mayoría de las deposiciones	2
	Rectorragia sin heces	3
Apariencia endoscópica mucosa	Normal o inactiva	0
	Enfermedad leve (eritema, disminución del patrón vascular, friabilidad leve)	1
	Enfermedad moderada (eritema marcado, desaparición del patrón vascular, friabilidad, erosiones)	2
	Enfermedad grave (sangrado espontáneo, ulceración)	3
Valoración médica	Normal	0
	Leve	1
	Moderado	2
	Grave	3

**TABLA 6**  
**Índices endoscópicos en la colitis ulcerosa**

Powell-Tuck	0	No hemorragia
	1	Hemorragia al roce
	2	Hemorragia espontánea
Shuderland	0	Mucosa normal
	1	Friabilidad leve
	2	Friabilidad moderada
	3	Exudación, sangrado espontáneo
UCEIS		
Patrón vascular	1 - Normal	Capilares normales o márgenes borrosos
	2 - Borramiento parcheado	Borramiento parcheado
	3 - Borrado	Borramiento completo
Sangrado	1 - No	No se observa sangre
	2 - Mucoso	Restos de sangre coagulada que se lavan
	3 - Luminal leve	Escasa sangre fresca en la luz intestinal
	4 - Luminal grave	Sangrado franco o sangre rezumando
Erosiones/úlceras	1 - No	Mucosa normal
	2 - Erosión	Defectos de continuidad < 5 mm
	3 - Úlcera superficial	Úlceras superficiales > 5 mm borde plano
	4 - Úlcera profunda	Úlcera profunda con borde sobreelevado
Sninsky	0 - Quiescente	Distorsión o ausencia del patrón vascular
	1 - Leve	Eritema focal o continuo Friabilidad
	2 - Moderado	Moco o pus. Úlceras < 5 mm
	3 - Grave	Úlceras > 5 mm. Hemorragia espontánea
Baron modificado	0	Mucosa normal
	1	Granularidad. Alteración patrón vascular
	2	Friabilidad de la mucosa
	3	Microulceraciones sangrado espontáneo
	4	Úlceras profundas

## Fármacos y posología

### Aminosalicilatos

Los aminosalicilatos son fármacos que contienen en su estructura la molécula del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA o mesalazina). Son uno de los principales agentes en el tratamiento de los pacientes con CU, tanto para la inducción de la remisión como para el mantenimiento de la misma, habiendo también demostrado ser eficaces en la profilaxis del desarrollo de carcinoma colorrectal en los pacientes con EICI y afectación cólica<sup>15</sup>.

**Posología.** Se administrará por vía oral (preferiblemente en dosis única diaria para favorecer el cumplimiento terapéutico):

1. Sulfasalazina en dosis de 4 g/día (con sulfasalazina la administración en dosis única diaria puede ser muy mal tolerada, por lo que se recomienda de forma práctica dividir su administración en 2-3 tomas al día) para inducir la remisión y 2 g/día para mantenimiento.

2. 5-ASA: dosis mínima de 2,4 g/día (probablemente mejor si usamos 3 o más g/día) para inducción de remisión y 2 g/día para mantenimiento.

3. Vía rectal (en todos los pacientes con brotes, sea cual sea su extensión; solo 5-ASA disponible en España): supositorios en proctitis, espuma en rectosigmoiditis y enemas en colitis izquierda o extensa; dosis mínima de 1 g/día para inducción de remisión y de 1 g 2 o 3 veces por semana para el mantenimiento de la misma.

**Indicaciones. Aminosalicilatos orales.** Inducción (siempre combinados con tratamiento tópico, salvo intolerancia al uso del mismo) y mantenimiento de la remisión en el brote leve-moderado de CU (excepto afectación aislada rectal que puede tratarse solo con tratamiento tópico)<sup>15,16</sup>.

**5-ASA tópico.** Inducción de remisión en CU de cualquier extensión (asociados a 5-ASA oral en todos los casos excepto en proctitis) y mantenimiento de la remisión en CU distal.

**Perfil de seguridad y monitorización.** Mesalazina tiene un excelente perfil de seguridad. Sus efectos secundarios son raros, pudiendo producir cuadros por hipersensibilidad (neumonitis, miocarditis) y nefritis intersticial.

En pacientes con insuficiencia renal previa, comorbilidad relevante o cotratamiento con fármacos nefrotóxicos, se recomienda un control periódico analítico de función renal. En el resto de pacientes no existe acuerdo, pero muchos autores recomiendan un control analítico semestral de la función renal.

### Corticoides

Los esteroides son fármacos de primera línea para el control de los brotes moderados-graves de los pacientes con EICI. Existen dos tipos fundamentales de corticoides empleados en la EICI: los «clásicos» con una gran biodisponibilidad y una toxicidad muy significativa y los «nuevos corticoides» (corticoides de baja disponibilidad) que tienen una gran potencia esteroidea en determinadas localizaciones del intestino y del

colon, pero con un elevado metabolismo de primer paso hepático que bloquea de forma muy importante para que no alcancen la circulación sistémica<sup>16,17</sup>.

La dosis habitual de corticoides sistémicos orales para el manejo de un brote moderado de EII es de 1 mg/kg al día de prednisona vía oral y, en casos de brote grave, se trataría con 1 mg/kg al día por vía intravenosa. Es muy importante en los pacientes con CU grave evaluar la respuesta al tratamiento esteroideo a los 3-7 días del inicio del mismo, ya que existen escalas predictivas de riesgo de colectomía en función del grado de respuesta precoz a los esteroides. El descenso de dosis de los esteroides sistémicos una vez alcanzada la remisión se suele realizar reduciendo la dosis de 10 en 10 mg/día cada 7 días hasta llegar a 20 mg/día y luego de 5 en 5 mg/día cada 7 días hasta suspender.

Respecto de los esteroides tópicos, la dosis de administración depende del fármaco empleado: Proctosteroid® 10 mg 1 aplicación 1-2 veces al día; Becloenema® 1 mg 1 aplicación 1-2 veces al día; Entocord® enemas 2 mg (1 aplicación al día); Intestifalk® espuma rectal 2 mg (1 aplicación al día).

**Efectos secundarios.** Los efectos secundarios de los corticoides se pueden dividir como sigue<sup>17</sup>:

1. Agudos: hipertensión arterial (HTA), hipercolesterolemia, retención hídrica, «cara de luna llena», acné, aumento de vello, redistribución de la grasa corporal («giba de búfalo»), intolerancia a la glucosa (descompensación de diabetes previamente controlada), leucocitosis (reacción leucemoide), insomnio, labilidad emocional y brotes psicóticos. Estos efectos secundarios desaparecen al retirar el fármaco.

2. Crónicos: miopatía proximal, neuropatía, infecciones, catarata subcapsular posterior, glaucoma, necrosis avascular ósea, atrofia suprarrenal, retraso del crecimiento y pérdida de densidad mineral ósea (DMO).

### Inmunomoduladores clásicos (azatioprina y 6-mercaptopurina)

Los inmunosupresores (IMS), principalmente tiopurinas, han sido un pilar fundamental en el tratamiento de la EII. Entre los IMS aceptados en el tratamiento de la EII se encuentran: tiopurinas, metotrexato, antagonistas calcineurínicos y micofenolato de mofetilo<sup>18</sup>.

Las tiopurinas incluyen azatioprina (AZA) y su derivado mercaptopurina (MP), siendo estos los IMS más ampliamente utilizados en la EII. La dosis de AZA (Imurel®) es de 2-2,5 mg/kg y la dosis de MP (Mercaptopurina®) es de 1-1,5 mg/kg. La indicación de uso en la CU es el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con CU corticodependiente<sup>18</sup>.

**Recomendaciones antes de iniciar el tratamiento.** Antes de iniciar el tratamiento es recomendable evaluar la correcta inmunización vacunal. Dado el riesgo de fotosensibilidad y el incremento en la incidencia de cáncer cutáneo no melanoma, debe aconsejarse una adecuada protección solar. Dado el riesgo de mielotoxicidad y hepatotoxicidad, se recomienda un primer control clínico-analítico a los 15 días del inicio del tratamiento, un segundo control al mes y el tercero a los

2 meses. A partir de este momento, es posible espaciar los controles para realizarlos cada 3 meses durante 1 año y posteriormente cada 4-6 meses.

**Efectos secundarios.** Suelen aparecer durante los 3 primeros meses de tratamiento los efectos independientes de la dosis y estos suelen desaparecer rápidamente tras el cese del fármaco. Entre ellos se encuentran la intolerancia digestiva (el más frecuente) en forma de náuseas o vómitos, la pancreatitis aguda y el síndrome pseudogripal, habitualmente con fiebre y artromialgias. Los efectos secundarios dependientes de la dosis incluyen la mielotoxicidad y la hepatotoxicidad. La mielotoxicidad puede afectar a cualquiera de las diversas series medulares. La hepatotoxicidad puede causar un patrón de citolisis o colestasis. Las elevaciones leves y transitorias de transaminasas son frecuentes y carecen de consecuencias clínicas, recomendándose dividir la dosis cada 12 horas. En cuanto a la relación de tiopurinas y neoplasias, los pacientes expuestos a tiopurinas tienen un mayor riesgo de desarrollar: carcinoma de piel no melanoma, trastornos linfoproliferativos, fundamentalmente linfomas no Hodgking; síndrome mielodisplásico y leucemia mieloide aguda; tumores del tracto urinario, especialmente en varones mayores de 65 años.

### Fármacos biológicos

Los fármacos biológicos son moléculas de gran tamaño formadas por proteínas producidas por organismos vivos. Los fármacos antifactor de necrosis tumoral (anti-TNF), en concreto, ejercen su acción mediante el bloqueo del TNF y han supuesto un cambio fundamental en el manejo de la EICI. Infliximab y adalimumab, así como golimumab, están indicados en el tratamiento de la CU. El beneficio terapéutico de estos fármacos no incluye únicamente la respuesta clínica, sino también la cicatrización endoscópica, la reducción de hospitalizaciones y la disminución de los requerimientos de cirugía<sup>16,18,19</sup> (tabla 7).

**Infliximab.** Es un anticuerpo monoclonal quimérico recombinante producido por células de mieloma de ratón formado por la región constante de IgG1 humana y regiones variables de ratón. Este anticuerpo se une tanto al TNF- $\alpha$  de membrana como al TNF- $\alpha$  soluble. Está aprobado en el tratamiento de la CU en adultos y población pediátrica para la inducción y mantenimiento de la remisión. Las dosis son 5 mg/kg, 10 mg/kg o placebo en las semanas 0, 2 y 6 y posteriormente cada 8 semanas. En el año 2015, tras haber vencido la patente de infliximab original, se aprobó su biosimilar por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para las mismas indicaciones que el fármaco original. Los fármacos biosimilares son moléculas que guardan una gran similitud con las originales, tanto en estructura como en eficacia clínica. ACT 1 y ACT 2 son los ensayos clínicos que demostraron la eficacia de infliximab en los pacientes con CU refractarios al menos a un fármaco convencional<sup>19,20</sup>. En el caso de la CU corticorretractaria grave, tanto ciclosporina como infliximab habían demostrado ser eficaces en la inducción de la remisión, evitando la colectomía<sup>21</sup>. Se ha descrito la aparición de anticuerpos contra infliximab en hasta el 20% de los pacientes<sup>22</sup>. La presencia de anticuerpos contra infliximab no



TABLA 7

## Fármacos biológicos y pequeñas moléculas en el tratamiento de la colitis ulcerosa

Fármaco	Mecanismo de acción	Indicación	Dosis y vía de administración
Infliximab (Remicade®) y biosimilares	Anti-TNF	Inducción brote moderado y grave corticorrefractario Corticodependencia (inducción y mantenimiento)	Dosis: 5 mg/kg Inducción: 0,2 y 6 semanas Mantenimiento cada 8 semanas
Adalimumab (Humira®) y biosimilares	Anti-TNF	Inducción brote moderado corticorrefractario Corticodependencia (inducción y mantenimiento)	Inyecciones subcutáneas Inducción, semana 0: 160 mg, semana 2: 80 mg Mantenimiento, 40 mg cada 2 semanas
Golimumab (Simponi®)	Anti-TNF	Inducción brote moderado corticorrefractario Corticodependencia (inducción y mantenimiento)	Inducción, 200 mg de golimumab por vía subcutánea en la semana 0, 100 mg en la semana 2 Mantenimiento, seguidos de 50 mg cada 4 semanas de mantenimiento Para pacientes con peso igual o superior a 80 kg se recomienda la administración de 100 mg cada 8 semanas de mantenimiento
Vedolizumab Entyvio®	Antiintegrina $\alpha 4\beta 7$	Inducción brote moderado corticorrefractario Corticodependencia (inducción y mantenimiento)	Ampollas de 300 mg IV (dosis estable) Inducción: 0, 2 y 6 semanas Mantenimiento cada 8 semanas
Ustekinumab Stelara®	Inhibidor de la IL-12/23	CU activa moderada a grave	Inducción 6 mg/kg IV (ampollas 130 mg) 2ª dosis a las 8 semanas: 90 mg SC Mantenimiento: 90 mg/8-12 semanas SC
Tofacitinib Xeljanz®	Inhibidor de JAK1 y JAK 3	Inducción brote moderado corticorrefractario Corticodependencia (inducción y mantenimiento)	Comprimidos VO Inducción: 10 mg/12 h 8 semanas VO Mantenimiento: 5 mg/12 h VO

IL: interleucina; IV: intravenoso; SC: subcutáneo; TNF: factor de necrosis tumoral; VO: vía oral.

parece relacionarse directamente con la duración de la respuesta, sino que esta parece asociarse principalmente con los niveles séricos del fármaco. No obstante, los anticuerpos contra infliximab sí podrían tener cierto papel bloqueando infliximab y aumentando su aclaramiento. El riesgo de reacciones infusionales es mayor en los pacientes con anticuerpos contra el fármaco. La administración de esteroides antes de cada infusión disminuye la formación de anticuerpos contra el fármaco, pero esto no ha demostrado asociarse con una mayor eficacia y seguridad del tratamiento. Hasta un 40% de los pacientes con EII en remisión, en tratamiento con infliximab, pierden la respuesta a lo largo del tiempo, con una tasa de incidencia del 13% por paciente/año de seguimiento.

**Adalimumab.** Es una inmunoglobulina recombinante humana IgG1 que se une específicamente al TNF- $\alpha$ , tanto soluble como de membrana. Es el primer anticuerpo anti-TNF monoclonal enteramente humano. Se aprobó por la EMA para el tratamiento de la CU en el año 2012. Desde hace poco están disponibles fármacos biosimilares de adalimumab que, al igual que ocurría con infliximab, han sido aprobados por la EMA para las mismas indicaciones que el fármaco original. La dosis y el esquema terapéutico de adalimumab para inducir la remisión y el mantenimiento es la siguiente: adalimumab 160/80 mg (160 mg en la semana 0, 80 en la semana 2 y 40 cada 2 semanas de mantenimiento)<sup>17,19</sup>.

Diversos estudios han mostrado que los pacientes en tratamiento con adalimumab pueden desarrollar anticuerpos

contra el fármaco, favoreciendo la pérdida de respuesta, como se había descrito con infliximab. Sin embargo, es menos inmunogénico que este último. De esta forma, una relevante proporción de pacientes con EII en remisión en tratamiento con adalimumab pierde la respuesta a lo largo del tiempo, con una tasa de incidencia aproximadamente del 8% por paciente/año de seguimiento en los pacientes *naïve* a los anti-TNF y mayor, del 22%, en los que ha fracasado previamente el tratamiento con infliximab. Se ha sugerido que la medición de los niveles de adalimumab y de anticuerpos contra el fármaco podría ser útil en la optimización del tratamiento y en el ajuste de la dosis en los pacientes con EICI que han perdido respuesta frente a adalimumab.

**Golimumab.** Está indicado para el tratamiento de la CU activa de moderada a grave en pacientes adultos que han tenido una respuesta inadecuada al tratamiento convencional, incluidos corticosteroides e IMS, o que presenten intolerancia o contraindicaciones a dichas terapias. Se recomienda la administración de 200 mg de golimumab por vía

subcutánea en la semana 0, 100 mg en la semana 2, seguidos de 50 mg cada 4 semanas de mantenimiento; para pacientes con peso igual o superior a 80 kg se recomienda la administración de 100 mg cada 8 semanas de mantenimiento<sup>17,19</sup>.

En cuanto a la seguridad de los fármacos biológicos: los fármacos anti-TNF han demostrado, en general, un buen perfil de seguridad; no obstante, se ha descrito un mayor riesgo de infecciones oportunistas, lo que obliga a mantener un alto índice de sospecha ante la aparición de cualquier sintomatología infecciosa. El tratamiento anti-TNF aumenta el riesgo de reactivación de tuberculosis latente; por ello se debe realizar un cribado de tuberculosis latente en todos los pacientes con EICI, en el diagnóstico de su enfermedad (historia clínica, radiografía de tórax y prueba de Mantoux  $\pm$  *interferon-gamma release assay* —IGRA—). Se recomienda actualizar el calendario vacunal de los pacientes con EICI desde el momento del diagnóstico. El tratamiento con fármacos anti-TNF podría afectar a la respuesta inmunológica a las vacunas y contraindica, en general, la administración de vacunas de virus vivos. El tratamiento anti-TNF no parece incrementar el riesgo de cáncer salvo, quizá, el de melanoma. Los fármacos anti-TNF pueden inducir reacciones paradójicas, entre las que destaca la psoriasis. Aunque los fármacos anti-TNF atraviesan la placenta a partir del segundo trimestre de la gestación, no se asocian a complicaciones durante el embarazo ni en el recién nacido. La lactancia no está contraindicada en las madres que reciben tratamiento anti-TNF<sup>18-20</sup>.

## Nuevos tratamientos. Fármacos biológicos: vedolizumab y ustekinumab. Nuevas moléculas: tofacitinib

Hasta un 30-40% de pacientes con EICI no responderán inicialmente a los tratamientos biológicos anti-TNF (fracaso primario) y otro porcentaje de pacientes presentarán pérdida de eficacia al tratamiento (fracaso secundario), intolerancia o eventos adversos que obligarán a cambiar a otro tratamiento. Esto obliga a la disponibilidad de nuevos fármacos con mecanismos de acción diferente al del bloqueo del TNF<sup>23-25</sup> (tabla 5).

### Vedolizumab (Entyvio®)

Es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que bloquea una proteína de la superficie de los linfocitos humanos, la integrina  $\alpha 4\beta 7$ , responsable de la inflamación en la CU y en la EC. Se produce con tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino (CHO). La indicación de vedolizumab en la CU es la siguiente: tratamiento de la CU activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un fármaco anti-TNF. Entyvio® es un polvo concentrado para disolución y se presenta en solución inyectable de 300 mg administrados mediante perfusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y cada 8 semanas a partir de entonces. Se debe suspender si no se observan evidencias de beneficios terapéuticos en la semana 10. Los pacientes que hayan experimentado una disminución de respuesta podrían beneficiarse de un aumento en la frecuencia de la administración de vedolizumab a 300 mg cada 4 semanas<sup>24</sup>. En cuanto a eventos adversos: muy frecuentes (más de 1/10): nasofaringitis, reacción anafiláctica, cefalea, artralgia. Frecuentes (de menos de 1/100 a más de 1/10): bronquitis, gastroenteritis, infección del tracto respiratorio superior, gripe, sinusitis, faringitis, parestesias, hipertensión, dolor orofaríngeo, congestión nasal, tos, absceso anal, fisura anal, náuseas, dispepsia, estreñimiento, distensión abdominal, flatulencia, hemorroides, erupción, prurito, eccema, eritema, sudoración nocturna, acné, espasmos musculares, dolor de espalda, debilidad muscular, fatiga, dolor en las extremidades y pirexia.

### Ustekinumab (Stelara®)

Es un anticuerpo monoclonal humano completo, del tipo IgG1 $\kappa$ , que actúa contra la subunidad P40 de las interleucinas IL-12 y 23, inhibiendo la unión de estas a los receptores expresados en la superficie de los linfocitos T CD4+ y *natural killer* y de las células presentadoras de antígenos (APC), con lo que inhibe la respuesta inmune mediada por la IL-12 y la IL-23. Está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con EC activa de moderada a grave que han presentado una respuesta insuficiente o pérdida de respuesta, o que son intolerantes a la terapia convencional o a anti-TNF, o tienen contraindicaciones a esas terapias. Recientemente, la Comisión Europea ha aprobado este medicamento para el tratamiento de la CU, basándose en los datos obtenidos en el ensayo de fase 3 UNIFI, un programa dividido en un primer

estudio de inducción (UNIFI-I) con una duración mínima de 8 semanas, seguido de un estudio de mantenimiento (UNIFI-M) de 44 semanas. Estos estudios demostraron la eficacia de ustekinumab como tratamiento para pacientes con CU activa, de moderada a grave que habían mostrado una respuesta insuficiente o eran intolerantes a los tratamientos convencionales<sup>25</sup>.

Ustekinumab solución inyectable en viales de 130 mg y solución inyectable en jeringa precargada de 45 y 90 mg. El tratamiento con ustekinumab se inicia con una dosis intravenosa única basada en el peso corporal del paciente, aproximadamente 6 mg/kg. La solución para perfusión se compone del número de viales de STELARA 130 mg según peso aproximado. Así, si pesa 55 kg o menos recibirá 2 viales (260 mg), si pesa más de 55 kg y menos de 85 kg recibirá 3 viales (390 mg) y si pesa más de 85 kg recibirá 4 viales (520 mg). Se debe administrar durante al menos una hora. La primera dosis subcutánea se debe administrar en la octava semana después de la dosis intravenosa. Tras esta pauta de inducción, se recomienda evaluar al paciente a las 8 semanas desde la administración de la primera dosis subcutánea para establecer una pauta de mantenimiento con dosis cada 8 o cada 12 semanas. En los pacientes que no obtengan ningún beneficio terapéutico, se debe considerar suspender el tratamiento. Se puede valorar la administración de la segunda dosis en el momento de la evaluación en la semana 16 (a las 8 semanas) en caso de presentar una respuesta parcial. Si el paciente ha logrado una respuesta completa con remisión clínica, se puede posponer la administración hasta la semana número 20 (a las 12 semanas de la anterior). En cuanto a los efectos adversos, los más frecuentes (menos de 1/100 a más de 1/10) son: infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis, mareo, cefalea, dolor orofaríngeo, diarrea, náuseas, vómitos, prurito, dolor de espalda, mialgias, artralgia, cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección<sup>23-25</sup>.

### Tofacitinib (Xeljanz®)

Es un inhibidor potente y selectivo de la familia de las JAK que inhibe JAK1, JAK2, JAK3 y en menor medida TyK2. La inhibición de JAK1 y JAK3 por tofacitinib atenúa las señales de transducción activadas por las interleucinas (IL-2, 4, 6, 7, 9, 15 y 21) y los interferones de tipo I y II, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria. Por lo tanto, su mecanismo de acción en la CU consiste en la inhibición de varias citoquinas que están relacionadas con la patogénesis de la enfermedad. A diferencia de los otros nuevos tratamientos, tofacitinib es una molécula pequeña de síntesis química. Tofacitinib está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con CU activa de moderada a grave que han tenido una respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta o han sido intolerantes al tratamiento convencional o a un medicamento biológico. La dosis recomendada es de 10 mg administrados dos veces al día por vía oral para la inducción durante 8 semanas y de 5 mg administrados dos veces al día como mantenimiento. En aquellos pacientes que no alcanzan un beneficio terapéutico adecuado en la octava semana, la dosis de inducción de 10 mg dos veces al día se puede extender durante 8 semanas adicionales (16 semanas en total), seguidas de 5 mg dos veces al día como mantenimiento. La

terapia de inducción con tofacitinib se debe suspender en los pacientes que no muestren indicios de beneficio terapéutico en la semana 16. En algunos pacientes con fracaso previo a uno o varios biológicos se debería considerar la continuación de la dosis de 10 mg dos veces al día como mantenimiento, a fin de mantener el beneficio terapéutico. En cuanto a los efectos adversos, en general el perfil de seguridad de tofacitinib es similar al de los IMS y biológicos utilizados para el tratamiento de la CU, a excepción de la incidencia de herpes zóster, con una incidencia ligeramente superior. Entre los más frecuentes se incluyen: infecciones (neumonía, gripe, herpes zóster, infección del tracto urinario, sinusitis, bronquitis, nasofaringitis, faringitis), anemia, cefalea, hipertensión, tos, dolor abdominal, vómitos, diarrea, náuseas, gastritis, dispepsia, erupción, artralgia, pirexia, edema periférico, fatiga, creatinfosfoquinasa en sangre elevada. El tratamiento con tofacitinib estaría contraindicado en los siguientes casos: hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes; tuberculosis activa, infecciones graves y activas como sepsis o infecciones oportunistas; insuficiencia hepática grave; embarazo y lactancia (teratogenicidad en estudios con animales). En pacientes con factores de riesgo cardiovascular (insuficiencia cardíaca, trastornos hereditarios de la coagulación, antecedentes personales de tromboembolismo venoso (ya sea trombosis venosa profunda o embolia pulmonar), uso de anticonceptivos hormonales combinados o de terapia hormonal sustitutiva, neoplasia, cirugía mayor reciente, obesidad (índice de masa corporal mayor a 30 kg/m<sup>2</sup>), tabaquismo) evitar dosis de 10 mg/12 horas<sup>26-29</sup>.

## Estrategias terapéuticas

El tratamiento médico de los brotes de actividad de la CU debe tener en cuenta tres factores primordiales: la gravedad (S), la extensión de la enfermedad (E) (definidos en la clasificación de Montreal (tabla 1) y la historia clínica personal de cada paciente<sup>15,19</sup>.

### Tratamiento del brote de colitis ulcerosa

**Tratamiento del brote grave.** Los brotes graves requieren, en general, el ingreso hospitalario, y el manejo y la estrategia terapéutica debe ser multidisciplinar, contando con la participación del servicio de cirugía general desde el mismo momento de la valoración inicial del paciente. El tratamiento comienza con corticoides sistémicos por vía endovenosa, en dosis de 1 mg/kg de prednisona/día o equivalente. En pacientes con sintomatología rectal importante, el tratamiento tópico asociado es clave. Deben realizarse serologías víricas (citomegalovirus —CMV—, virus de la hepatitis B y virus Epstein-Barr y la prueba de la tuberculina (con *booster* en caso de tratamiento inmunosupresor de base si la prueba inicial es negativa) o mejor test IGRA (Quantiferon®), radiografía de tórax y una anamnesis dirigida. Es imprescindible realizar basalmente una radiografía simple de abdomen y repetirla de forma seriada durante la evolución, para diagnosticar precozmente complicaciones. La respuesta a los corticoides debe valorarse continuamente y específicamente

tras los primeros 3 días de tratamiento. La persistencia de un elevado número de deposiciones (más de 6 al día) con sangre, más elevación persistente de proteína C reactiva (más de 45 mg/dl) a las 72 horas, permiten predecir con gran exactitud (más de 80%) precozmente la corticorrefractoriedad. En los pacientes sin respuesta al tratamiento en ese momento, debe descartarse una infección activa por CMV, con histología, inmunohistoquímica y/o reacción en cadena de la polimerasa del tejido. Si existe infección cólica por CMV se debe añadir ganciclovir endovenoso al tratamiento, Si no hay infección por CMV consideraremos iniciar ya (no más allá del quinto día) terapias de rescate, con las siguientes alternativas: ciclosporina, infliximab o colectomía. El tratamiento de rescate no puede demorarse a la espera de resultados analíticos. Ciclosporina e infliximab tienen una eficacia muy similar, evitando la colectomía en 2 de cada 3 pacientes aproximadamente: ambos tratamientos son mucho más eficaces cuando se inician pronto<sup>15,17</sup>.

**Tratamiento del brote leve-moderado.** Los fármacos más usados en la mayor parte de los brotes leves a moderados son los salicilatos, aunque a veces estarán indicados los corticoides orales de baja biodisponibilidad (dipropionato de beclometasona, budesonida MMX) o tópicos (budesonida, beclometasona, otros esteroides) o incluso los corticoides sistémicos. Se deberá escoger entre la vía rectal, la vía oral y una combinación de ambas, que dependerá fundamentalmente de la extensión de la enfermedad. En las proctitis, el tratamiento tópico será el esencial frente al resto de colitis (izquierda o extensa), en las que la terapia combinada tópica y oral será la norma. Los salicilatos orales, en dosis mínima de mesalazina de 2,4 g al día y probablemente óptima más de 3 g al día, en una dosis única diaria, han demostrado ser eficaces en la inducción de la remisión de los pacientes con brote leve-moderado de CU de cualquier extensión. Los salicilatos tópicos (supositorios, espuma o enemas), en dosis mínima de 1 g al día, son de elección en caso de proctitis o CU izquierda. El tratamiento combinado con mesalazina tópica y oral es más eficaz que el tratamiento oral aislado, y es el recomendado tanto en la CU izquierda como extensa<sup>18-20</sup>.

Los corticoides orales de baja disponibilidad, y en concreto dipropionato de beclometasona oral en dosis de 5 a 10 mg/día durante 4 semanas, añadido a mesalazina, han demostrado ser eficaces en la inducción de la remisión del brote leve/moderado. Si la situación clínica lo permite, pueden usarse antes de indicar corticoides clásicos.

## Tratamiento de la corticodependencia

Entre un 20-25% de los pacientes que responden van a presentar corticodependencia, definida como la imposibilidad de reducir la dosis de prednisona por debajo de 10 mg al día 3 meses después de su inicio por recidiva clínica o necesidad de reintroducirlos en los 3 meses siguientes a su retirada. La corticodependencia requiere un tratamiento específico que se aborda en el apartado de mantenimiento, pero cada vez en más pacientes no se indica un segundo intento de obtener la remisión con corticoides, sino que se valora pronto la intro-

ducción de vedolizumab, infliximab, golimumab, adalimumab o tofacitinib<sup>26-29</sup>.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

1. ● Marigorta UM, Denson LA, Hyams JS, Mondai K, Prince J, Walters TD, et al. Transcriptional risk scores link GWAS to eQTLs and predict complications in Crohn's disease. *Nat Genet.* 2017;49:1517-21.
2. ● Karatzas PS, Mantzaris GJ, Safioleas M, Gazouli M. DNA methylation profile of genes involved in inflammation and autoimmunity in inflammatory bowel disease. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93:e309.
3. ● Liu JZ, van Sommeren S, Huang H, Ng SC, Alberts R, Takahashi A, et al. Association analysis identifies 38 susceptibility loci for inflammatory bowel disease and highlight shared genetic risk across populations. *Nat Genet.* 2015;47:979-86.
4. ●● Kostic AD, Xavier RJ, Gevers D. The microbiome in inflammatory bowel disease: current status and the future ahead. *Gastroenterology.* 2014;146:1489-99.
5. ●● Neurath MF. Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease. *Nat Immunol.* 2019;20:970-9.
6. Atreya R, Neurath MF. Chemokines in inflammatory bowel diseases. *Dig Dis.* 2010;28:386-94.
7. Gerlach K, Hwang Y, Nikolaev A, Atreya R, Domhoff H, Steiner S, et al. TH9 cells that express the transcription factor PU.1 drive T cell-mediated colitis via IL-9 receptor signaling in intestinal epithelial cells. *Nat Immunol.* 2014;15:676-86.
8. Mittal SK, Cho KJ, Ishido S, Roche PA. Interleukin 10 (IL-10)-mediated immunosuppression: March-1 induction regulates antigen presentation by macrophages but not dendritic cells. *J Biol Chem.* 2015;290:27158-67.
9. Rabizadeh S, Dubinsky M. Update in pediatric inflammatory bowel disease. *Rheum Dis Clin North Am.* 2013;39:789-99.

10. ● Mañosa M, Calafat M, de Francisco R, García C, Casanova MJ, Huelin P, et al.; GETECCU. Phenotype and natural history of elderly onset inflammatory bowel disease: a multicentre case-control study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;47:605-14.
11. Mutinga ML, Odze RD, Wang HH, Hornick JL, FArraye FA. The clinical significance of rightsided colonic inflammation in patients with left-sided chronic ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2004;10:215-9.
12. ●● Freeman K, Willis BH, Fraser H, Taylor-Phillips S, Clarke A. Faecal calprotectin to detect inflammatory bowel disease: a systematic review and exploratory meta-analysis of test accuracy. *BMJ Open.* 2019;9(3):e027428.
13. Pagnini C, Menasci F, Festa S, Rizzatti G, Corleto VD, Delle Fave MM, et al. Application of clinical indexes in ulcerative colitis patients in regular follow-up visit: correlation with endoscopic 'mucosal healing' and implication for management. Preliminary results. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(19):3674-81.
14. Mohammed Vashist N, Samaan M, Mosli MH, Parker CE, MacDonald JK, Nelson SA, et al. Endoscopic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;1: CD011450.
15. ●● Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis.* 2017;11:769-84.
16. ●● Gomollón F, García-López S, Sicilia B, et al. Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36 (8):e1-e47.
17. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Corticosteroids, Immunomodulators, and Infliximab in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology.* 2006;130:940-87.
18. ● Bermejo F, Aguas M, Chaparro M, Doménech E, Echarrí A, García-Planella E, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el uso de tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.* 2018;41:205-21.
19. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353:2462-76.
20. ● Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Colectomy rate comparison after treatment of ulcerative colitis with placebo or infliximab. *Gastroenterology.* 2009;137: 1250-60.
21. ● Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;380:1909-15.
22. ● Chaparro M, Guerra I, Muñoz-Linares P, Gisbert JP. Systematic review: antibodies and anti-TNF-alpha levels in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012;35:971-86.
23. ●● Sabino J, Verstockt B, Vermeire S, Ferrante M. New biologics and small molecules in inflammatory bowel disease: an update. *The-rap Adv Gastroenterol.* 2019;12:1756284819853208.
24. ● Chaparro M, Gisbert JP. New molecules in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2016;39(6): 411-23.
25. Muñoz F. Nuevas dianas terapéuticas en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día* 2017;16:138-50.
26. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, et al. Subcutaneous golimumab induces clinical response and remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. PURSUIT-SC Study Group. *Gastroenterology.* 2014;146(1):85-95.
27. Armuzzi A, Pugliese D, Danese S, Rizzo G, Felice C, Marzo M, et al. Long-term combination therapy with infliximab plus azathioprine predicts sustained steroid-free clinical benefit in steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(8):1368-74.
28. ●● Panaccione R, Ghosh S, Middleton S, Márquez JR, Scott BB, Flint L, et al. Infliximab, azathioprine, or infliximab+ azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: the UC SUCCESS trial. *Gastroenterology.* 2014;146(2):392-400.
29. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723-17.