FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Enfermedad Inflamatoria Intestinal: características histopatológicas y tratamiento.

Inflammatory Bowel Disease: histopathological features and treatment.

Autor/a: Marta Hernández Ramos

Director/es: Iñigo Casafont Parra
Victor Jacinto Ovejero Gómez

Santander, junio **20**23

"A mis padres y hermanos, por haber sido mi soporte siempre.
A mi tía abuela Maruja, por haber sido mi abuela.
A mis tíos, por haberme cuidado y sido mi familia en Santander.
A Manuel, por ser mi referente.
A mis tutores, por haberme ayudado a poner el broche final a esta etapa.
Y, cómo no, al Cónclave, por haber sido el mejor equipo que hubiera podido esperar.
Os estoy muy agradecida, de corazón".

INDICE

1 OBJETIVOS 4

2 METODOLOGÍA 5

3 INTRODUCCIÓN 5

3.1 HISTOLOGÍA NORMAL DEL INTESTINO 5

3.1.1 Mucosa 6

3.1.2 Submucosa, muscular y adventicia 9

3.2 HISTOLOGÍA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL 9

3.2.1 Enfermedad de Crohn 10

3.2.2 Colitis ulcerosa 12

3.2.3 Colitis indeterminada 14

3.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS 14

3.3.1 Manifestaciones intestinales 14

3.3.2 Complicaciones intestinales 16

3.3.3 Manifestaciones extraintestinales 17

4 RESULTADOS 21

4.1 TRATAMIENTO 21

4.1.1 Tratamiento médico 21

- **Tipo 5-ASA 21**
- **Corticoides 21**
- **Inmunosupresores 22**
- **Anticuerpos monoclonales 23**
- **Agentes de molécula pequeña 24**
- **Antibióticos 25**

4.1.2 Tratamiento quirúrgico 26

4.2 FACTORES PRONÓSTICOS Y DE RIESGO DE RECIVIDA 27

4.3 ANÁLISIS COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO ANTI-TNF 31

4.3.1 Eficacia de los anti-TNFs 31

4.3.2 Perfil de seguridad de los anti-TNFs 32

4.3.3 Marcadores 34

4.3.4 Inteligencia artificial 35

4.4 CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE Y EXPECTATIVAS DE FUTURO 36

4.4.1 Cuestionario de la EII 36

4.4.2 Apoyo 37

4.4.3 Expectativas de futuro 38

5 DISCUSIÓN 39

6 CONCLUSIONES 41

7 BIBLIOGRAFÍA 43

Resumen

La enfermedad inflamatoria intestinal agrupa una serie de entidades en las cuales, por el efecto de varios factores, se desencadena una respuesta inflamatoria exacerbada que conlleva un daño a nivel histológico, responsable de las manifestaciones clínicas incapacitantes que se generan en los pacientes. El objetivo terapéutico hoy en día está dirigido a disminuir la frecuencia e intensidad de las crisis y a reducir la tasa de colectomías, ya que empeoran de manera importante su calidad de vida. Entre las múltiples estrategias de tratamiento se encuentran la original terapia antiinflamatoria y la cirugía, a la cual se le está uniendo e investigando, cada vez más, la terapia biológica como método de tratamiento más dirigido y con mejor control de la base inflamatoria. Conocer la opinión de los pacientes acerca de su sintomatología ayuda a elaborar un plan de acción que se ajuste a sus necesidades.

Abstract

The inflammatory bowel disease includes different subtypes of disorders in which, because of multiple factors, an exacerbated inflammatory response leads to a significative histological damage, responsible for the disabling clinical manifestations generated in patients. Today, the main objective of the treatment is to reduce the frequency and intensity of the crises and, above all, try to reduce the rate of colectomies, as they significantly worsen the quality of life. The mainstay of treatment has always been anti-inflammatory drugs, immune-suppression, and surgery. However, in clinical practice, the biologic therapies are now being more used and studied as they can act through specific target reducing, in this way, the inflammatory activity. Getting to know the opinion of patients is of great importance to provide a greater individualization in treatment.

Palabras clave: enfermedad de Crohn; colitis ulcerosa; histopatología; infliximab.

Keywords: Crohn disease; ulcerative colitis; histopathology; infliximab.

1 OBJETIVOS

Los objetivos de este trabajo son los siguientes:

- Exponer en qué consiste la histología normal del tracto gastrointestinal.
- Analizar la repercusión a nivel histológico de los múltiples factores causales de la enfermedad inflamatoria intestinal.
- Traducción clínica de la histología de la enfermedad.
- Arsenal terapéutico actual disponible, tanto médico como quirúrgico.
- Análisis de resultados de estudios comparativos que avalan el uso de terapias biológicas como método prometedor de control de la enfermedad.
- Descripción de los indicadores clínicos, histológicos y biomarcadores implicados en la evolución y pronóstico de la patología. Posibles estrategias futuras.
- Evaluación de la calidad de vida y del apoyo sociosanitario de los pacientes.

2 METODOLOGÍA

Se ha realizado una revisión bibliográfica informatizada de artículos y actas publicados tanto en *pubMed* como en *Research Gate* acerca de la actualidad en el diagnóstico, evaluación y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, acotando la búsqueda a las publicaciones de los últimos 5 años y usando como datos numéricos los metaanálisis publicados. Las principales palabras clave introducidas en la búsqueda han sido: "Crohn's disease", "ulcerative colitis", "histopathology" e "infliximab", así como "clinical manifestations" o "surgery". También se ha recurrido a libros de texto de anatomía y fisiopatología para el análisis de la histología, y a la página web de la asociación española de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa para consultar la calidad de vida y apoyo social de los pacientes.

3 INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) agrupa un gran número de enfermedades inflamatorias que presentan un curso crónico y recurrente, con periodos de actividad y de remisión, afectando no solo al tracto gastrointestinal sino también a múltiples órganos que hacen de esta enfermedad una enfermedad sistémica. La causa de esta enfermedad es aún desconocida ya que son muchos los elementos que intervienen en su etiopatogenia. Sin embargo, se conocen factores tanto ambientales como inmunes que actúan sobre individuos genéticamente susceptibles generando esta respuesta inflamatoria exacerbada y crónica. Esta inflamación se traduce en un daño celular apreciable en los cortes histológicos que justifica la clínica de los pacientes (1).

Los cuadros más predominantes desde un punto de vista clínico son la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada (CI). Su tratamiento farmacológico actual está dirigido en gran medida a la búsqueda de dianas específicas que faciliten la recuperación morfofuncional del tracto digestivo.

3.1 HISTOLOGÍA NORMAL DEL INTESTINO

A pesar de que cada parte del aparato digestivo cuenta con diferentes especializaciones destinadas a llevar a cabo su función particular, la estructura histológica general es muy similar, consistente en cuatro capas: mucosa, submucosa, muscular y adventicia (2).

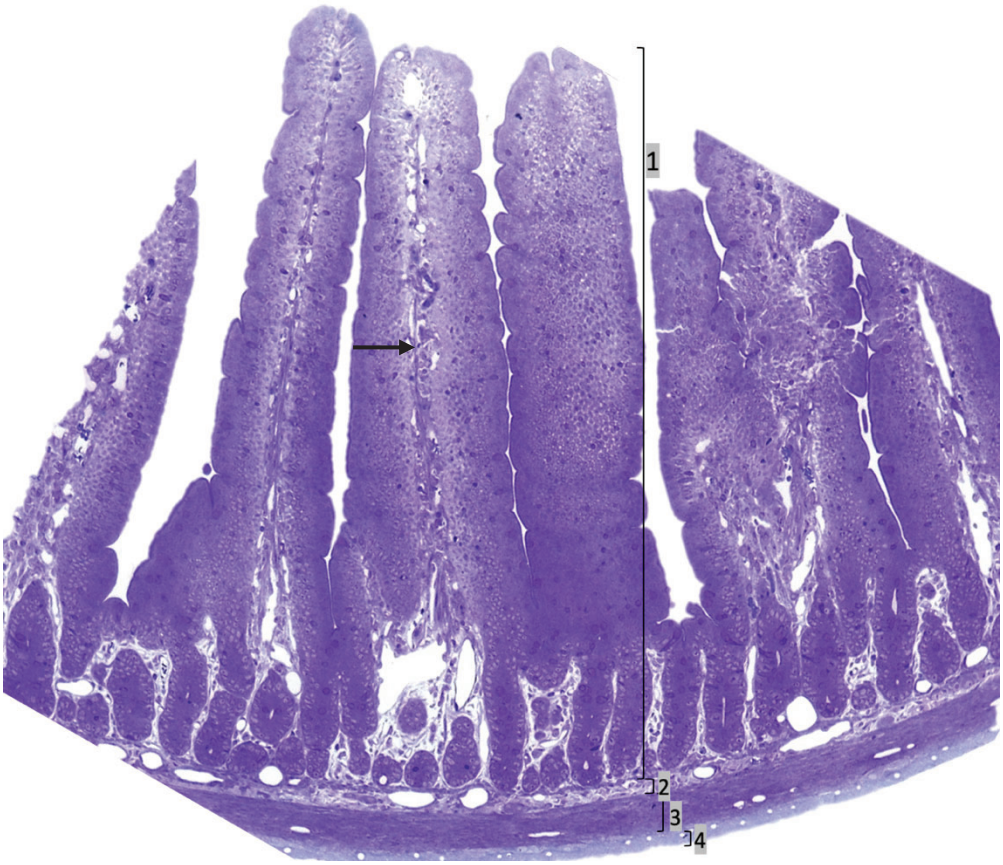

Figura 1. Visión panorámica de las cuatro capas de la pared intestinal. (1) Corresponde a la mucosa formada por un epitelio simple prismático, con las vellosidades intestinales en la parte superior y las criptas de Lieberkühn en la inferior. En el eje de la vellosidad, la lámina propia (flecha). (2) Corresponde a la submucosa. (3) Capa muscular circular. (4) Capa muscular longitudinal. (Fuente propia: corte semifino de intestino delgado de ratón en. MO, tinción azul de toluidina).

3.1.1 Mucosa

La mucosa consta de un epitelio cilíndrico simple sustentado por una lámina propia (LP) de tejido conectivo y una *muscularis mucosae* de fibras musculares lisas. Esta mucosa adopta diferentes grados de plegamiento para aumentar su superficie de absorción de 20-40 m^2 a más de 300 m^2, entre los que distinguimos los pliegues circulares permanentes (válvulas de Kerckring), las vellosidades, microvellosidades y las criptas de Lieberkühn. En condiciones normales, estas criptas se extienden desde la superficie de absorción hasta la muscular de la mucosa de forma recta y disponiéndose paralelas entre ellas. En cuanto al epitelio, está constituido por enterocitos y células caliciformes entre las cuales se encuentran linfocitos T (LT). En las criptas de Lieberkühn existen, además, otros tipos celulares: las células zimógenas (células de Paneth), las células enterocromafines y las células madre (2).

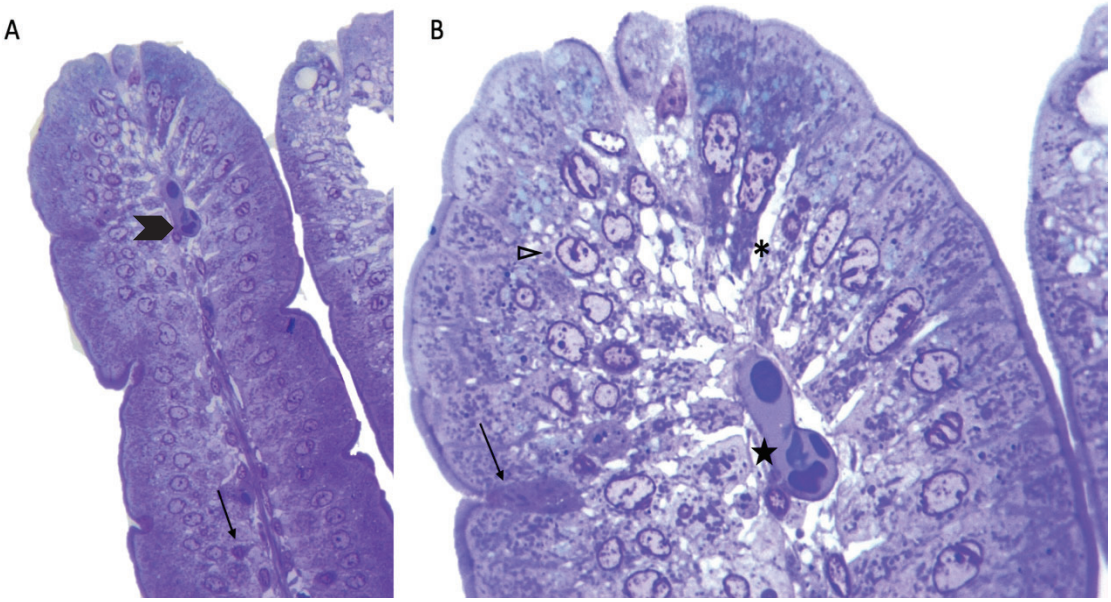

*Figura 2. (Figura A). Vista de una vellosidad intestinal. El epitelio de revestimiento es de tipo simple prismático formado por una capa de enterocitos, cuyos núcleos se disponen en la parte basal. La flecha marca la presencia de LT dispersos entre los enterocitos. En la superficie de las células, la tinción marca el glicocálix que cubre el borde en cepillo. La punta de flecha marca un vaso sanguíneo, con eritrocitos en su interior, localizado en la LP. (Figura B). Vista de la vellosidad intestinal en aumento. La flecha marca la teca de una célula caliciforme con contenido rico en mucopolisacáridos. La punta de flecha marca el núcleo del enterocito dispuesto en la base celular y, en la región apical se aprecia, por la tinción, la concentración de múltiples mitocondrias. El * marca las cámaras intercelulares que proporcionan un aumento del espacio de absorción. La estrella marca el vaso sanguíneo de la LP. (Fuente propia: corte semifino de intestino delgado de ratón en. MO, tinción azul de toluidina).*

- Los enterocitos son las células principales encargadas tanto de la absorción como de la digestión. Para la absorción cuentan con un dominio apical de microvellosidades que se disponen de forma recta gracias a filamentos verticales de actina, sustentados por enlaces cruzados de fimbrina y villina anclados a la membrana celular por formina, miosina I y calmodulina, espectrina y citoqueratinas. En la superficie de dichas microvellosidades se dispone una capa difusa llamada glicocálix rica en glicoproteínas y enzimas sintetizadas por los enterocitos que ayudan a la digestión.

- Las células caliciformes aparecen dispersas entre los enterocitos y presentan un dominio apical (llamado teca) que carece de microvellosidades, pero que contiene grandes gránulos de moco que protegen la superficie mucosa de la abrasión mecánica de la digestión, además de impedir la invasión bacteriana.

- Las células de Paneth están situadas en las bases de las criptas del intestino delgado. Tienen forma piramidal, situándose el núcleo en posición basal y el citoplasma en la zona apical con grandes vesículas de secreción bacteriostática. Además, son capaces de fagocitar bacterias e inmunoglobulinas, actuando también como células presentadoras de antígenos a los LT.

- Las células endocrinas representan una población minoritaria, pero en su conjunto perfilan al intestino como la mayor glándula de esta naturaleza del organismo, secretando diferentes hormonas: serotonina (células enterocromafines), gastrina (células G), secretina (células S), somatostatina (células D) o colecistoquinina-pancreocimina (células I).

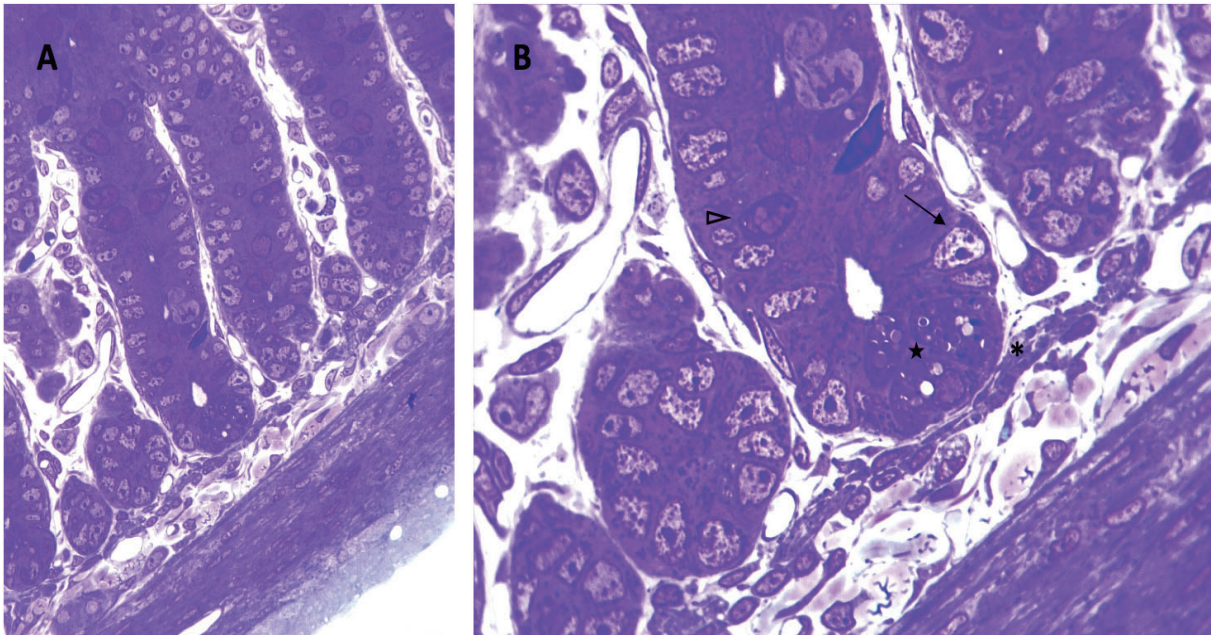

*Figura 3. (Figura A) Vista de la base de las vellosidades intestinales, donde se localizan las criptas de Lieberkühn dispuestas de manera ordenada y en diferentes orientaciones. (Figura B) Vista en aumento de una cripta de Lieberkühn. La punta de flecha marca los cromosomas mitóticos en una célula madre. La flecha señala una célula enteroendocrina con gránulos de secreción en su porción apical, próximos a los vasos sanguíneos de la lámina propia. La estrella está situada en el centro de tres células de Paneth, células que se identifican por la abundancia de granos de secreción con diferente grado de tinción. El resto de la cripta está formada por células caliciformes y por enterocitos jóvenes. El * corresponde a las células musculares lisas de la muscular de la mucosa. (Fuente propia: corte semifino de intestino delgado de ratón en. MO, tinción azul de toluidina).*

Todas estas células forman una barrera impermeable a los solutos hidrófilos de la dieta gracias a uniones herméticas de claudina y ocludina, así como a la entrada de productos bacterianos que intentan pasar desde la luz intestinal hacia la lámina propia (1,2).

La lámina propia se comporta como la base de sostén del epitelio y contiene numerosas células inmunitarias distribuidas a lo largo de la mucosa, como linfocitos B (LB) y LT, células plasmáticas y macrófagos. Además, contiene un vaso quilífero central, vasos sanguíneos y nódulos linfáticos. Los folículos linfoides se extienden a lo largo de la lámina propia de forma solitaria o formando agregados (llamados placas de Peyer). Estos actúan como sensores del sistema inmune del intestino delgado, captando y transportando antígenos luminales y bacterias hacia las células presentadoras de antígenos (APCs), de manera que se produzca una tolerancia inmunológica o bien una reacción inflamatoria frente a patógenos. El epitelio asociado al folículo incluye las llamadas células M (enterocitos especializados en la captación de antígenos con receptores IgA) y células dendríticas (APCs por excelencia) (1–3).

Para determinar las diferencias histológicas de la mucosa de cada una de las regiones del intestino, cabe decir que el número de células caliciformes aumenta conforme se avanza desde el duodeno hasta el recto y que la mucosa del intestino grueso no presenta vellosidades, pero que sus criptas de Lieberkühn son más largas. En cuanto a los folículos linfáticos, las placas de Peyer se condensan en el íleon, mientras que en zonas superiores tienden a ser más solitarias. El equivalente de las placas de Peyer en el intestino grueso son los llamados folículos linfoides aislados, que no se asocian a células M. Los linfocitos y las células plasmáticas se hacen más numerosos en el ciego y en el colon derecho,

disminuyendo en número a medida que avanzan hacia la zona izquierda. Por último, hay que destacar que las células de Paneth están ausentes en el intestino grueso, encontrándose especialmente presentes en el íleon, lo cual motiva que la EC tenga una mayor prevalencia en esa región (1,3).

3.1.2 Submucosa, muscular y adventicia

La submucosa está formada por un tejido conjuntivo más denso que sostiene a la mucosa. Le proporciona inervación a través del plexo de Meissner, y, además, consiste en el lugar principal de distribución del flujo sanguíneo y linfático. En la submucosa se forma un plexo arterial desde el que salen plexos capilares hacia las vellosidades. La capa muscular está compuesta por una capa circular interna y otra longitudinal externa con el plexo mientérico de Auerbach intercalado entre ellas. Por último, el duodeno y el colon están revestidos por serosa y adventicia; mientras que, el yeyuno y el íleon solo de serosa (2).

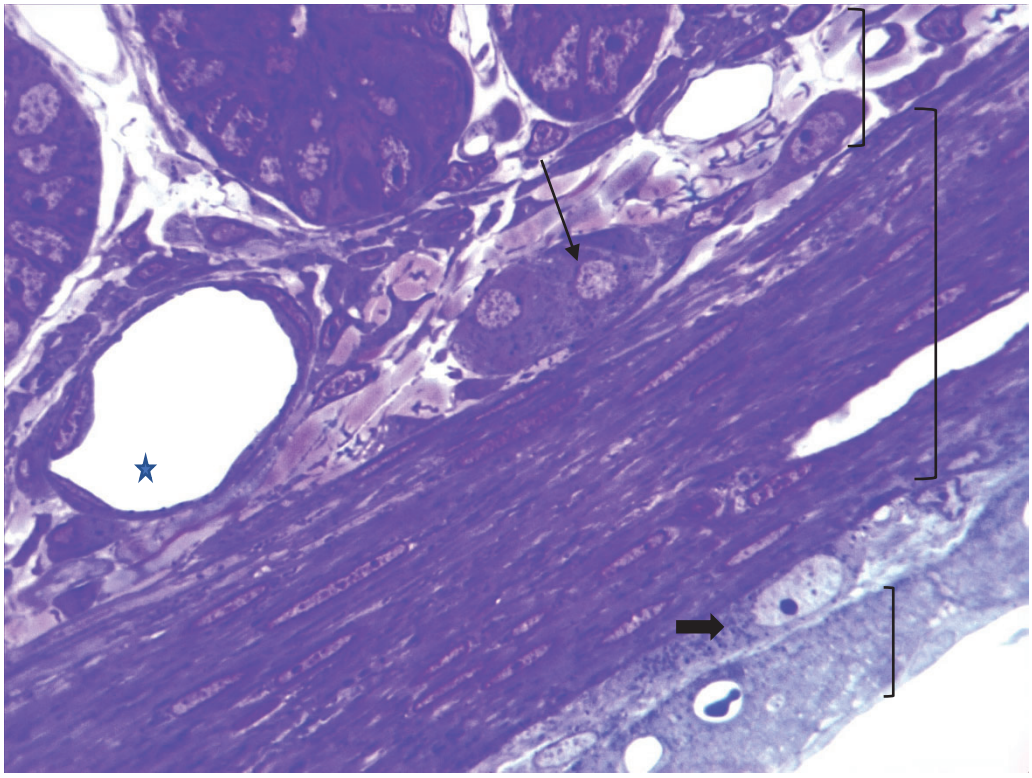

Figura 4. Vista de la submucosa (porción superior), capa muscular circular interna (porción media) y capa muscular longitudinal externa (porción inferior). La flecha marca el núcleo de eucromatina de una neurona del plexo submucoso, rodeada por colágeno secretado por los fibroblastos. La estrella marca un vaso sanguíneo. La punta de flecha marca una neurona del plexo mientérico de Auerbach, con un nucleolo prominente y abundante eucromatina, dispuesta entre las capas muscular interna y externa. (Fuente propia: corte semifino de intestino delgado de ratón en. MO, tinción azul de toluidina).

3.2 HISTOLOGÍA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

En condiciones normales el tracto gastrointestinal está expuesto a multitud de antígenos ante los cuales, gracias a la tolerancia inmunológica del sistema inmune y a la función de la barrera intestinal, se logra mantener una homeostasis evitando la inflamación y manteniendo el equilibrio con la microbiota intestinal (1).

Sin embargo, en la patogenia de la EII la interacción entre determinados factores genéticos, un sistema inmune alterado, factores microbianos y el componente ambiental lleva a una respuesta exagerada frente a la flora bacteriana de la mucosa intestinal que provoca, en su conjunto, una inflamación excesiva que produce lesiones histológicas. El diagnóstico a este nivel se centra en el análisis de la estructura de la mucosa, en la celularidad de la lámina propia y de la submucosa, en la infiltración neutrofílica y en la anormalidad del epitelio (4).

A nivel de la estructura de la mucosa, se produce una alteración en la integridad de la barrera epitelial alterando tanto la absorción intestinal por parte de estas células como su función de barrera frente a patógenos. A nivel de las criptas de Lieberkühn la inflamación hace que pierdan su organización rectilínea y se encuentren desordenadas, con diferentes alturas, algunas dilatadas e incluso ramificadas. En cuanto a la celularidad, se produce una alteración en el número y distribución de los linfocitos y células plasmáticas distribuidas a lo largo de la LP en la mucosa. Su presencia, así como la de neutrófilos, es indicativa de inflamación activa, disponiéndose a lo largo de la lámina propia o invadiendo las criptas. Por último, respecto a las anormalidades de la mucosa, se aprecia desde daño de la superficie epitelial a depleción de mucina por disminución de células caliciformes o cambios como metaplasia de glándulas pilóricas o de células de Paneth (5).

Estos cambios histológicos varían en función de la fase de la enfermedad inflamatoria: crónica activa, crónica inactiva o activa a secas. La presencia de neutrófilos en forma de criptitis o abscesos en criptas, hemorragias, erosiones, úlceras o necrosis indican que la inflamación está activa. Las características de cronicidad incluyen la distorsión de la arquitectura o atrofia de las criptas, la celularidad mixta en lámina propia, la plasmocitosis entre la base de las criptas y la muscular de la mucosa, agregados linfoides basales, la metaplasia de las células de Paneth (en colon izquierdo) o de las glándulas pilóricas, la hiperplasia de células de Paneth (en colon derecho) o la fibrosis de la lámina propia (4,6).

A continuación, se describen las características histológicas que permiten clasificar la EII como enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU) o colitis indeterminada (CI).

3.2.1 Enfermedad de Crohn

La EC puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano. Se caracteriza por tener una afectación discontinua y transmural; es decir, alterna segmentos dañados con segmentos sanos y el daño es desde la mucosa hasta la serosa. La combinación de estas dos características hace que los segmentos dañados queden deprimidos en relación con los sanos y que se empaquete el tejido adiposo sobre las superficies inflamadas, adoptando la mucosa un aspecto de "empedrado" (4).

Cuando se observa al microscopio, la mucosa muestra unas características típicas. En primer lugar, la capa epitelial se infiltra por neutrófilos que se desplazan formando abscesos crípticos. Los ciclos repetidos de destrucción y regeneración de criptas llevan a una distorsión de la arquitectura de las criptas que hace que adopten una organización desordenada (7). Además, como resultado de la inflamación activa de la mucosa, se producen úlceras que en un inicio suelen ser focales; pero, en estadios más avanzados, estas erosiones de la mucosa confluyen formando úlceras lineales largas ("serpinginosas") que tienden a orientarse a lo largo del eje mayor del intestino (6).

Otra característica de esta enfermedad, aunque no patognomónica, son los granulomas no caseificantes de disposición transmural (6). La afectación transmural facilita que, con la cronicidad, se formen fisuras estrechas que a menudo penetran en profundidad llegando hasta la capa serosa. Esto conduce a la formación de adherencias con asas intestinales adyacentes y, si evolucionan, estas fisuras se convierten en fístulas que comunican la luz intestinal con vísceras contiguas, piel o cavidades ciegas, con generación de abscesos. La inflamación transmural puede comprometer vasos sanguíneos y simular una "vasculitis" en las áreas próximas a la ulceración. Esto puede ocasionar daño endotelial, proliferación de la capa íntima, trombosis y, raramente, vasculitis fibrinoide y granulomatosa (4). Cuando existe gran afectación transmural la grasa mesentérica se puede extender por la superficie de la serosa adoptado la forma de "grasa serpinginosa" (6).

Con el avance de esta enfermedad se acaban produciendo cambios en todas las capas. La lesión crónica de la mucosa genera una alteración de su arquitectura, atrofia y metaplasia de las células epiteliales, que aumenta el riesgo de evolucionar a un carcinoma (6). Con frecuencia la metaplasia adopta una forma de glándulas similares a las del antro gástrico denominándose así metaplasia pseudopilórica. A pesar de que en el colon izquierdo las células de Paneth están normalmente ausentes, con la cronicidad, es posible que aparezca en esta localización una metaplasia de estas células (6). En los segmentos afectados la muscular de la mucosa y la capa muscular muestran una marcada hipertrofia, junto con hiperplasia de las neuronas aquí localizadas, que acaba traduciendo este engrosamiento en fibrosis de todas las capas de la pared. Dicho engrosamiento junto a la rigidez produce un estrechamiento de la luz intestinal que será la causa de la clínica obstructiva (7).

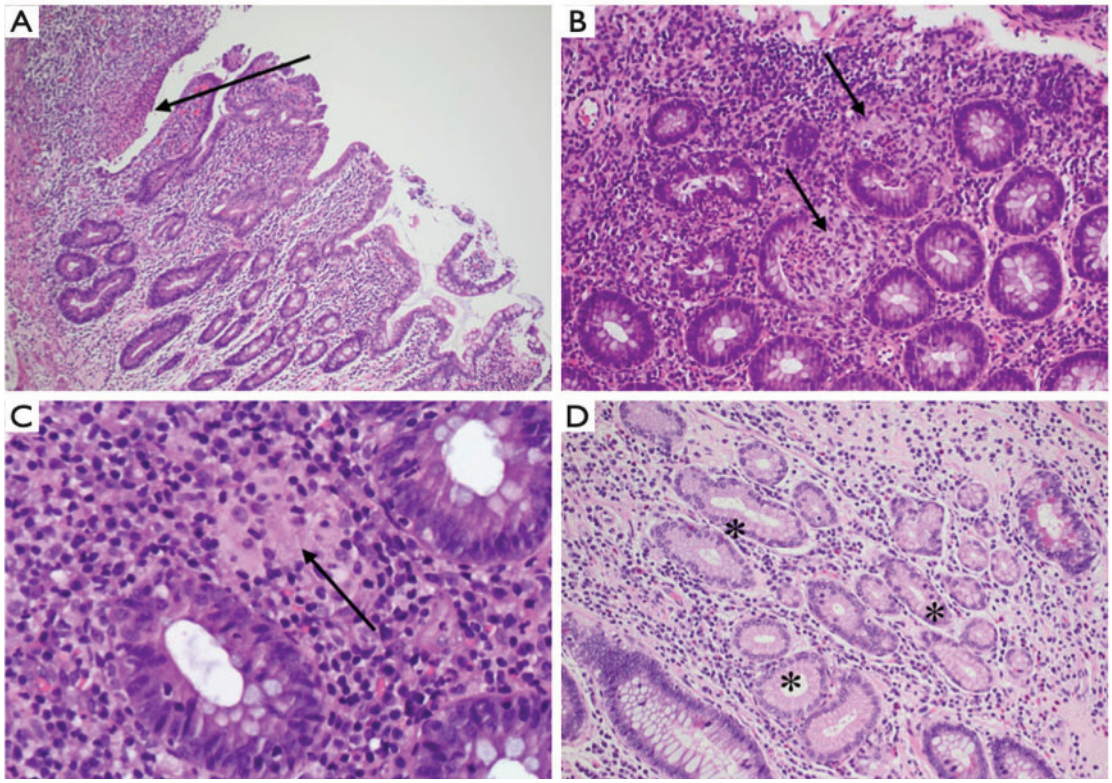

Figura 5. Afectación parcheada, con una úlcera penetrante (flecha) asociada a una cripta distorsionada (A). Granulomas (flechas) asociados a criptas distorsionadas (granulomas criptiolíticos) (B). Granuloma no caseificante, patognomónico de EC (C). Metaplasia pseudopilórica (*) en el íleo terminal (D) (5).

3.2.2 Colitis ulcerosa

En la CU la inflamación afecta solo a la mucosa y de manera continua, iniciándose en el recto y extendiéndose con una disminución gradual de la severidad hacia los segmentos proximales (6).

A nivel microscópico, la primera característica diagnóstica es la plasmocitosis basal, presente en el 38% de los pacientes a las dos semanas del inicio de los primeros síntomas. Los neutrófilos afectan a la LP y su infiltración en la capa epitelial hace que se acumulen en la luz de las criptas formando abscesos, ramificación y atrofia críptica con más frecuencia que en la EC (4). Los granulomas no son característicos de la CU, aunque, en el caso de que se rompan los abscesos crípticos, se puede generar una respuesta de tipo cuerpo extraño que atraiga a los macrófagos, explicando así su presencia. El grado de erosión de la mucosa depende del grado de actividad inflamatoria, extendiéndose las úlceras hacia la submucosa sin sobrepasarla. Las úlceras se alinean siguiendo el eje longitudinal del colon, pero no se reproducen las úlceras serpiginosas de la EC. Los islotes aislados de mucosa regenerativa protruyen en la luz intestinal creando pseudopólipos, cuyas partes superiores se fusionan creando puentes de mucosa (6). La inflamación puede producir una depleción de mucina, siendo esta característica poco específica ya que se puede observar también en CI y EC (7).

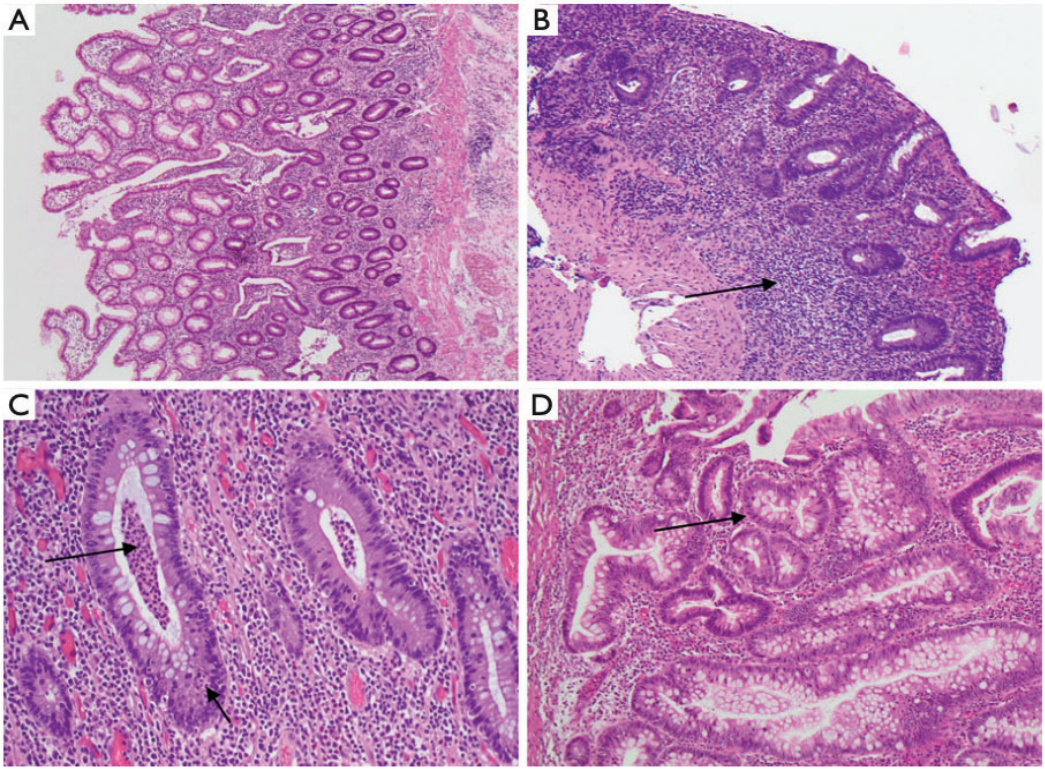

Figura 6. La distorsión de las criptas constituye un marcador de cronicidad (A). Plasmocitosis basal (flecha) entre la base de las criptas y la muscular de la mucosa (B). La infiltración por neutrófilos es un marcador de actividad, en forma de criptitis (flecha corta) o, si atraviesa el epitelio, abscesos en criptas (flecha larga) (C). Los cambios displásicos de las criptas presentan riesgo de evolución hacia un carcinoma (D) (5).

Además de los pseudopólipos inflamatorios, otras características de cronicidad incluyen la metaplasia de células de Paneth (más frecuente aquí que en EC), hipertrofia de la muscularis mucosae y fibrosis de submucosa. Al contrario que la EC, no hay engrosamiento mural y la capa muscular y serosa es normal, por lo que no es habitual la estenosis (4).

A pesar de que la distribución típica de la CU es continua desde el recto, existen otros patrones menos típicos de inflamación: preservación rectal, parche cecal (inflamación alrededor del apéndice asociada a colitis izquierda) e ileítis distal por reflujo.

En la tabla 1 se recoge un resumen de las diferencias histológicas entre EC y CU (9) . En la tabla 2 se pueden observar las diferencias macroscópicas entre ambas (10).

	Colitis Ulcerativa Idiopática	Enfermedad de Crohn
Distorsión arquitectural (criptal)	Difusa (continua)	Focal (discontinua)
Inflamación crónica	Difusa (continua)	Focal (discontinua)
	Decrece proximalmente	Variable
Compromiso en parche	Poco común	Común
Localización	Superficial Transmucosa A veces en submucosa	Transmural
Serositis	Ausente, excepto en colitis fulminante	Presente
Agregados linfoides	Frecuentes en mucosa y submucosa	Comunes, transmurales
Granulomas	Ausentes, excepto con ruptura de criptas	Presentes
Inflamación aguda	Difusa (continua)	Focal (discontinua)
Criptitis	Difusa (continua)	Focal (discontinua)
Microabscesos crípticos	Comunes	Poco comunes
Depleción de mucina	Presente pronunciada	Poco común, leve
Hiperplasia neuronal	Raro	Común
Hipertrofia muscular	Ausente	Presente
Metaplasia de células de Paneth	Presente	Poco común
Metaplasia de glándulas pilóricas	Raro	Presente

Tabla 1. Comparación de las características histológicas de la CU y EC.

	COLITIS ULCEROSA	ENFERMEDAD DE CROHN
Compromiso rectal	Constante	Inconstante (50-60%)
Distribución longitudinal	Continua desde recto	Salteada típica / continua posible
Distribución circunferencial	Simétrico	Asimétrico
Superficie mucosa (aspecto)	Granular / pseudopólipos / pólipos inflamatorios	Empedrado frecuente
Úlceras (magnitud, tipo)	Según severidad	Aftoides / lineales / serpiginosas
Pseudopólipos	Frecuentes	Infrecuentes
Fisuras	No	Frecuentes
Estenosis	Infrecuentes (lisas)	Frecuentes (en general asimétricas)
Fístulas	Solo rectovaginal (2%)	Internas / externas comunes

Tabla 2. Diferencias macroscópicas entre CU y EC.

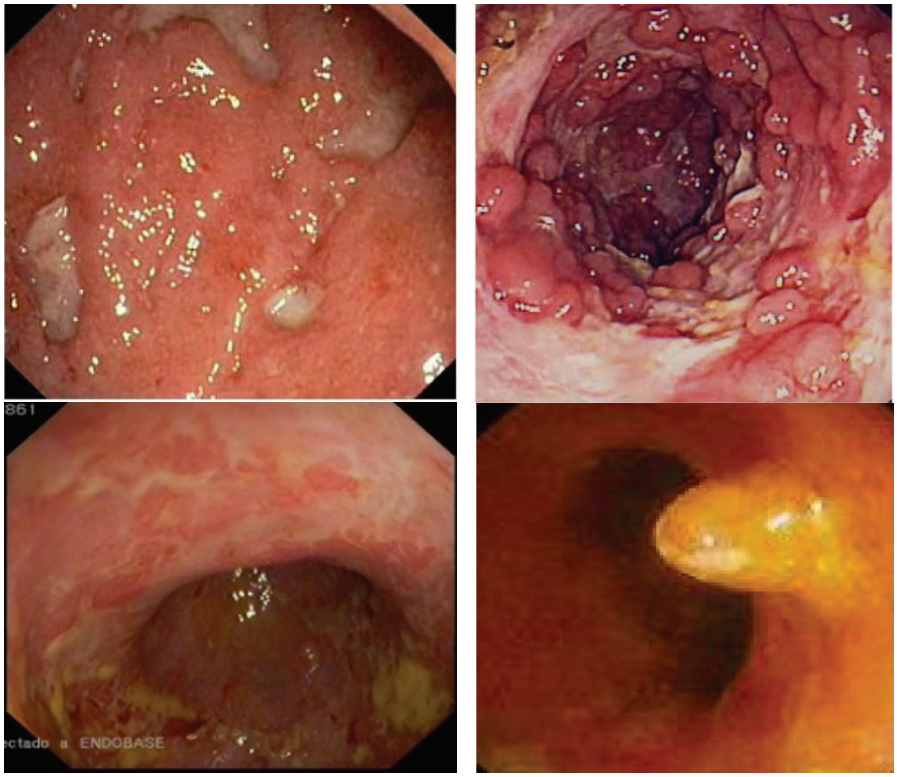

Figura 7. Visión endoscópica. Arriba, úlceras y aspecto de empedrado de la EC. Abajo, úlceras y pseudopólipos de CU.

3.2.3 Colitis indeterminada

Se trata del conjunto de colitis crónicas no clasificables como EC ni CU, pero con características histológicas sobrepuestas a ambas. Entre ellas se presenta un compromiso severo de la mucosa y pared de manera discontinua, con ausencia de cúmulos linfoides transmurales, pero con fisuras que alcanzan la túnica muscular propia (4).

3.3 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las características histológicas de la enfermedad se traducen en una serie de síntomas; algunos relacionados con la fase activa de la inflamación y otros presentes incluso con independencia de dicha inflamación. El hecho de que los síntomas no se limiten solo al tracto intestinal, sino que también ocasione manifestaciones extraintestinales (MEI), convierte a esta enfermedad en una enfermedad sistémica (9).

3.3.1 Manifestaciones intestinales

Enfermedad de Crohn:

Los síntomas con los que acuden a una primera consulta los pacientes suelen ser dolor abdominal, pérdida de peso y diarrea de un tiempo de evolución, muy frecuentemente asociando fatiga y anorexia. En general, los síntomas van a estar condicionados a 3 parámetros (edad, localización y patrón clínico) que recoge la clasificación de Montreal (9).

Edad al diagnóstico (A)		
A1	16 años o menos	
A2	17-40 años	
A3	> 40	
Localización (L)		
L1	Íleon terminal	**L1+L4** (íleon terminal+tracto digestivo alto)
L2	Colon	**L2+L4** (colon+tracto digestivo alto)
L3	Ileocólica	**L3+L4** (ileocólica+tracto digestivo alto)
L4	Tracto digestivo alto	
Patrón clínico (B)		
B1	No estenosante, no fistulizante, o inflamatorio	**B1p** (inflamatorio con afección perianal asociada)
B2	Estenosante	**B2p** (estenosante con afección perianal asociada)
B3	Fistulizante	**B3p** (fistulizante con afección perianal asociada)

Tabla 3. Clasificación de Montreal de la EC (11)

En cuanto a la edad, las edades más tempranas se asocian a cuadros más graves; en cuanto a la localización, la porción ileocólica (L3) suele ser la más comúnmente afectada (45%), siguiéndole en frecuencia el íleon (25-30%) y, por último, el colon derecho (30%); y, debido a que la afectación es transmural, a diferencia de la CU, el patrón puede ser inflamatorio, estenosante (secundario a la inflamación crónica) o fistulizante (9).

Su localización preferente de inflamación ileocólica se traduce en dolor abdominal en fosa iliaca derecha, pudiéndose confundir a veces con apendicitis. En este punto, el dolor se intensifica con el paso de los alimentos en las comidas y el paciente nota alivio con la defecación. La zona inflamada dificulta la absorción, por lo que se produce diarrea, de mayor intensidad cuanto mayor sea la porción colónica afectada ya que es a este nivel donde se produce la mayor parte de la absorción de agua y electrolitos. Además, al igual que en la CU, cuanto más baja sea la afectación más probable es que aparezca acompañada de rectorragia.

La disminución de la ingesta por el dolor junto con la malabsorción conlleva una pérdida de peso. La fiebre puede estar justificada por la inflamación, más aún si el brote es severo. Pero, además, debido a que en la EC es común la formación de abscesos, la fiebre puede significar una complicación infecciosa. Algo particular de la EC (no en CU) es la palpación de una masa abdominal, resultante del fenotipo de empedrado mencionado producido por las úlceras longitudinales que combinan porciones sanas con edematosas, junto con asas intestinales o abscesos (1,9).

Colitis ulcerosa:

Como ya se ha mencionado, la CU está limitada a la mucosa y se inicia en el recto extendiéndose a medida que evoluciona la enfermedad hacia segmentos más proximales. Suele estar limitada al colon; pero en un 15-20% de los casos graves puede existir una ileítis distal "por reflujo". Los síntomas van a depender, sobre todo, de la extensión, clasificada según la clasificación de Montreal como (11):

- E1: Proctitis (30-60% de los pacientes): enfermedad limitada al recto.

- E2: Colitis izquierda (15-45%): desde resto hasta el ángulo esplénico.

- E3: Colitis extensa (15-35%): desde recto hasta más allá del ángulo esplénico. Si se extiende hasta el ciego, se denomina pancolitis.

El signo inicial más destacable es la rectorragia. Los vasos sanguíneos, debido a la inflamación, se encuentran congestionados, produciendo dilatación de los capilares y edema de la mucosa y submucosa. Por lo tanto, las ulceraciones acaban produciendo hemorragias que, por afectación baja, son de sangre fresca. La implicación del epitelio conlleva alteraciones en su función de absorción y barrera, traduciéndose esto en diarrea que puede ir o no acompañada de moco, como mecanismo protector de una inflamación crónica. El sangrado se puede presentar bien como hilos en la superficie de las heces o en forma de pujos (salida de moco y sangre sin heces). A medida que la enfermedad se extiende, las deposiciones pueden presentar un color de sangre más oscura, con deposiciones diarreicas, que pueden llegar a ser incluso nocturnas (9).

La afectación predominante rectal conlleva síntomas a este nivel como tenesmo, urgencia o incontinencia. El dolor abdominal, fiebre y pérdida de peso son menos frecuentes que en la EC y no se presenta ninguna masa palpable. En cuanto al dolor abdominal, se suele presentar en los momentos de brote de la enfermedad debido a una mayor tensión de la pared del colon inflamada en el momento de peristaltismo. La fiebre se produce por el hecho de la inflamación, con más razón cuanto más severo sea el brote; incluso puede indicar la presencia de una complicación infecciosa. La pérdida de peso se puede producir por una disminución del apetito y de la ingesta, junto a pérdida de proteínas y líquido por el intestino inflamado. Síntomas de fatiga y cansancio pueden ser explicados por la anemia debida al sangrado, en caso de pérdidas de sangre importantes (9,12,13).

3.3.2 Complicaciones intestinales

Las siguientes complicaciones pueden afectar tanto a la EC como a la CU, y empeoran la calidad de vida del paciente. Sin embargo, las más frecuentes de la EC son la enfermedad perianal y la estenosis intestinal; mientras que el megacolon tóxico, la hemorragia masiva y la perforación se relacionan más con la CU(11–14). La figura 8 se ilustra estas situaciones.

1) La enfermedad perianal consiste en dolor, fisuras, fístulas o abscesos que pueden causar en muchas ocasiones incontinencia. Es importante explorar al paciente diagnosticado de EC, ya que está presente en casi el 70% y puede cursar incluso de forma asintomática. En un 10% de las ocasiones puede debutar como primera manifestación de la enfermedad. En función de su relación con la actividad inflamatoria, se diferencian lesiones primarias, secundarias y concomitantes.

- Las lesiones primarias reflejan la actividad inflamatoria de la EC. En los periodos de crisis, la zona inflamada se acumula con edema, creando pliegues cutáneos que se localizan generalmente a nivel del ano, donde la piel es más delgada. En las fases de remisión, se convierten en zonas fibrosas, rígidas y blanquecinas. En un 35% de los pacientes aparecen fisuras anales, producidas por un desgarro de la piel o mucosa, que no suelen causar mucho dolor salvo que se infecten. Con menos frecuencia, aparecen úlceras cavitadas profundas.

- Las lesiones secundarias se producen por complicaciones de las primarias. En cuanto a las fístulas, suelen ser consecuencia de una fisura o glándula anal infectada, comunicando generalmente el recto con la vagina, piel, o zonas internas como glúteos, muslos o genitales. Muchas veces son asintomáticas, pero pueden producir picor o dolor en relación con la defecación. Cuando no se produce el drenaje de la fístula, el contenido se puede obstruir creando un absceso perianal que genera hinchazón y dolor en la zona. Por último, se puede encontrar una estenosis anal como consecuencia de la propia EC o de abscesos crónicos no drenados, que en la mayoría de las ocasiones no produce síntomas debido a que las deposiciones de estos pacientes suelen ser diarreicas. Sin embargo, cuando el diámetro es menor a 1 centímetro, son frecuentes los desgarros y sangrados asociados a la defecación.

2) La estenosis intestinal se produce como consecuencia de la inflamación crónica transmural que acaba ocasionando una fibrosis con los consiguientes síntomas obstructivos.

3) El megacolon tóxico se produce como consecuencia de la parálisis de la musculatura del colon, llevando a la dilatación de la porción afectada o incluso su totalidad. Esto se traduce en un descenso del número de deposiciones (que no se puede confundir con el pensamiento de que se está produciendo una mejoría del brote de EII), hipotensión, deshidratación y, como complicación más grave, perforación. Es más característica de la CU, pudiendo aparecer en cualquier momento de la enfermedad. Se debe de tratar de forma intensiva con corticoides, antibióticos, ciclosporina y, si no mejora en 24 horas, existe indicación de cirugía urgente para evitar las complicaciones de la progresión de un cuadro séptico.

4) La perforación debe ser sospechada en todo brote con un rápido empeoramiento.

5) El riesgo de cáncer de colon es superior en EII, e incrementa a mayor extensión, con un inicio más temprano, con una duración mayor a 10 años, con un curso crónico-continuo, con antecedentes familiares y con mayor severidad. Por ello, pacientes con EII deben tener una vigilancia endoscópica más exhaustiva que el resto de la población.

3.3.3 Manifestaciones extraintestinales

La alta prevalencia de manifestaciones extraintestinales (MEI) hace que se considere la EII como una enfermedad sistémica. La razón fisiopatológica aún no está bien conocida; pero, dado que la presencia de una MEI aumenta la susceptibilidad de otra y que suelen aparecer simultáneamente, hace sospechar que su mecanismo esté relacionado. Esta prevalencia aumenta a mayor tiempo de evolución de la enfermedad y en los pacientes que ya tienen una MEI. Aparecen en hasta un 50% de los pacientes, empeorando todas ellas la calidad de vida, y pueden tener o no relación con la actividad inflamatoria del intestino. El porcentaje es mayor en la EC que en la CU. Por ello, los pacientes con EII deben ser evaluados por varias especialidades con revisiones periódicas para detectar precozmente posibles complicaciones(11–16).

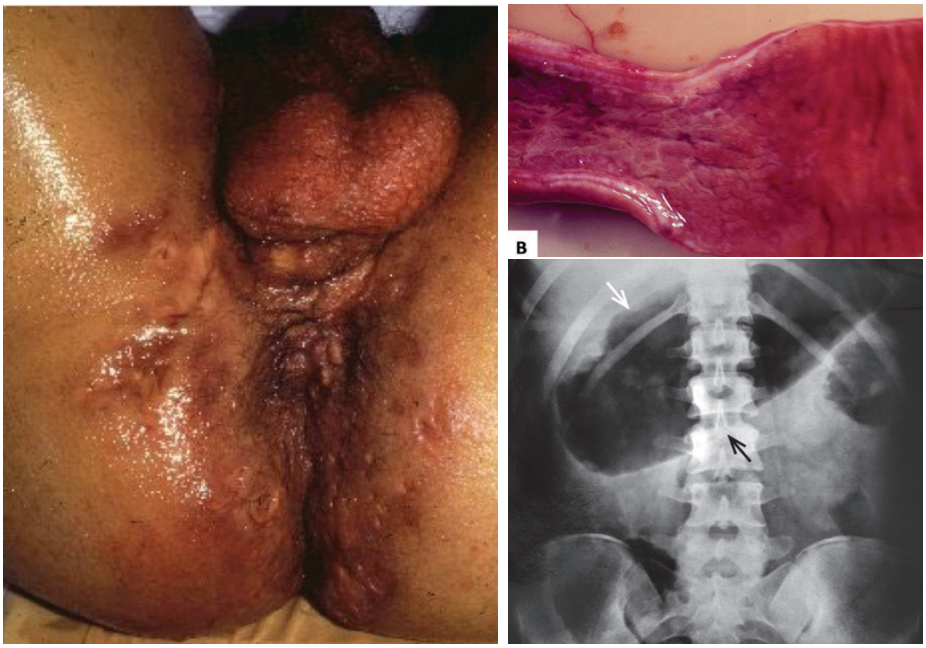

Figura 8. Enfermedad perianal (A); estenosis obstructiva EC (B); megacolon tóxico CU (C).

La razón de la afectación extraintestinal puede ocurrir por el propio fenómeno inflamatorio o como consecuencia del tratamiento inmunosupresor/inmunomodulador. La sobreactivación de la vía Th17 bajo el papel de la IL-23 se presenta también en otras enfermedades inflamatorias como la psoriasis, la espondilitis anquilosante o la artritis reumatoide, de aquí que compartan muchas de las MEI (3,17–19). Las articulaciones son las más afectadas, siguiéndoles en frecuencia la piel y los ojos, respectivamente.

a. Articulares

Se trata de las MEI más frecuentes afectando hasta el 46% de los pacientes con EII y tienen tendencia a disminuir con la edad. Se pueden afectar las articulaciones periféricas (artritis tipo 1 y 2, entesitis, dactilitis) o bien el esqueleto axial (lumbago inflamatorio, espondilitis anquilosante o sacroileítis) (14,15).

- Artritis tipo 1 y tipo 2: la diferencia entre ambas consiste en que la tipo 1 (6%) afecta a las articulaciones como rodillas y tobillos, siendo asimétrica, no erosiva, limitada al episodio inflamatorio de la EII y relacionada con el HLA B27; mientras que la tipo 2 (4%), afecta a articulaciones pequeñas, es simétrica, erosiva y deformante, independiente de la afectación intestinal y del HLA B27.

- Entesitis: la zona más afectada suele ser el tendón de Aquiles. Produce dolor, edema y calcificación a largo plazo. Tiene una prevalencia entre el 6-50% en función de la edad.

- Dactilitis: prevalencia del 4%.

- Lumbago inflamatorio: es la afectación axial más frecuente y se caracteriza por un dolor lumbar de inicio insidioso, de más de 3 meses de duración.

- Sacroileítis aislada: similar tanto en EC como en CU e independiente de la actividad inflamatoria intestinal. No está relacionada con el HLA B27 y puede ser asintomática.

- Espondilitis anquilosante: independiente de la actividad intestinal y puede aparecer años antes a esta. Se relaciona con: HLA B27, artritis, entesitis, dactilitis, uveítis, psoriasis, respuesta a AINES o historia familiar. Es más frecuente en la EC.

b. Dermatológicas

Estas manifestaciones se clasifican en función del mecanismo fisiopatológico, dividiéndose en específicas, reactivas (pioderma gangrenoso, síndrome Sweet), asociadas (eritema nodoso, psoriasis, vasculitis, hidrosadenitis supurativa, lesiones orales) e inducidas por el tratamiento. Todo ello conlleva a que se deba realizar anualmente un examen físico dermatológico completo.

Las específicas presentan la misma histología que la EC y no tienen relación con la actividad inflamatoria intestinal. Pueden aparecer en zona perianal (enfermedad perianal previamente comentada), cavidad oral o a distancia, y se le denomina en conjunto EC metastásica (14).

Las reactivas no tienen la histología propia de la EII, pero sí que comparten el mismo mecanismo patogénico (14,16).

- Síndrome de Sweet: es poco frecuente, pero más típico de la EC y de mujeres. Puede ser producida por los mismos mecanismos que la actividad inflamatoria intestinal, con la que guarda relación, o como efecto secundario de la azatioprina.

- Pioderma gangrenoso: es la más grave, siendo más frecuente en CU que en EC. Se produce tras una lesión epidérmica ante la cual, las personas predisponentes producen una respuesta neutrofílica e inflamatoria alterada, generando una pústula inicial eritematosa con bordes necróticos que evoluciona hacia una úlcera muy dolorosa. No guarda relación con la actividad inflamatoria y se ha visto que puede aparecer incluso años después de una colectomía.

Las asociadas no tienen el mismo mecanismo patogénico que la EII y son bastante frecuentes (14).

- Eritema nodoso: es la manifestación cutánea más frecuente y es dependiente de la actividad inflamatoria. A nivel histológico se caracterizan por paniculitis septal y por infiltrado neutrofílico. Es más frecuente en EC y en mujeres.

- Psoriasis: frecuencia elevada. Su mecanismo patogénico comparte muchas características con el de la EII. Ambas son entidades inflamatorias crónicas mediadas por LTh1 y por citocinas (TNF-alfa, IFNy e IL12), así como regiones genéticas comunes.

- Hidrosadenitis supurativa: en su etiopatogenia actúan las citocinas TNFa, IL12, IL23, IL1b, IL10 e IL17, es decir, las mismas que en la EII.

- Vasculitis: es poco frecuente pero muy característica, ya que consiste en un infiltrado neutrofílico y en necrosis de la pared vascular. Generalmente afecta a las extremidades inferiores y produce una púrpura palpable con urticaria que puede degenerar a una úlcera necrótica.

- Lesiones orales: se producen en forma de periodontitis (la más agresiva), aftas (la más frecuente) o queilitis, y son dependientes de la actividad inflamatoria. Suelen ser un mecanismo inflamatorio frente a la placa bacteriana o fúngica de la boca.

Por último, existen las lesiones cutáneas inducidas por el tratamiento de la EII, especialmente por las tiopurinas y los fármacos anti-TNF (infliximab, adalimumab). La azatioprina es de los tratamientos más usados para la EII y se debe de tener especial precaución con la radiación solar, ya que predispone al cáncer de piel (no melanoma) así como a linfomas. Además, es común ver con todos los medicamentos reacciones locales en los sitios de inyección y reacciones de tipo psoriásicas.

c. Oculares

El origen de estas manifestaciones y su relación con la EII se basa en la presencia de complejos inmunes circulantes, en el mimetismo molecular entre las bacterias del tubo digestivo y de los órganos extraintestinales con una respuesta inmune cruzada a antígenos compartidos, y en mutaciones genéticas (como NOD2). Además, ha sido demostrado que en la afectación ocular toma especial importancia el HLA B27, ya que produce una disbiosis y una ruptura de la barrera epitelial intestinal que favorece la translocación de bacterias hacia la circulación sistémica desencadenando inflamación en diversos órganos, entre ellos, los ojos. La epiescleritis, la escleritis y la uveítis anterior son los ejemplos más frecuentes (14).

Por otro lado, existen manifestaciones secundarias a los fármacos usados para la EII. Los corticoides predisponen a cataratas, hipertensión ocular, glaucoma y corioretinopatía central serosa; mientras que, el tratamiento inmunosupresor, conlleva la posibilidad de aparición de infecciones oportunistas oculares (*Virus herpes*, *Pneumocistis jirovecii*, *Toxoplasma*...) (14,20 21.)

d. Otras

La predilección de la EC por la zona ileal genera una serie de síntomas a este nivel. La malabsorción a esta altura puede producir:

- **Esteatorrea**
- **Anemia por déficit de B12**.
- **Litiasis biliar por bilis litogénica** debido a la malabsorción de sales biliares.
- La esteatorrea favorece la unión del calcio con las sales biliares (formando un complejo insoluble y no absorbible) en vez de hacerlo con el oxalato, por lo que la mayor cantidad de oxalato soluble junto con el aumento de su permeabilidad genera un aumento de la absorción de este. Esto genera un aumento del riesgo de **litiasis renal oxálica**.
- Compresión no calculosa por el tejido inflamatorio causante de **hidronefrosis**.

4 RESULTADOS

4.1 TRATAMIENTO

Hoy en día aún no existen tratamientos curativos para la EII (a excepción de la cirugía en casos localizados de CU), por lo que el tratamiento está dirigido a disminuir la frecuencia e intensidad de las crisis, así como a intentar lograr la remisión clínica y endoscópica de la enfermedad. Este tratamiento debe ser individualizado según la localización de las lesiones, la gravedad del brote y respuesta a tratamientos previos (10).

Gracias al conocimiento cada vez más profundo de la fisiopatología de este grupo de enfermedades se están introduciendo cada vez más opciones terapéuticas a la práctica clínica. Las familias farmacológicas más frecuentes incluyen:

4.1.1 Tratamiento médico

- **Tipo 5-ASA**

Los 5-aminosalicilatos incluyen la sulfasalazina y la mesalazina. La porción activa es el 5-ASA que actúa bloqueando la producción de prostaglandinas y leucotrienos al inhibir la vía de la ciclooxigenasa y la síntesis de ácido araquidónico, produciendo así un efecto anti-inflamatorio. Solo es activo intraluminalmente y se absorbe con rapidez al llegar a la porción proximal del intestino delgado, por lo que se han formulado diferentes medicamentos que difieren la absorción cuando se administra por vía oral.

La sulfasalazina fue el medicamento original de este tipo y consigue retrasar la absorción intestinal al formar un complejo de 5-ASA con sulfapiridina. Este complejo se escinde por la flora bacteriana del segmento distal del íleon y el colon, liberándose ahí el 5-ASA. Sin embargo, su uso ha disminuido por los efectos secundarios (náuseas, dispepsia, cefalea, anemia...) de su porción "sulfa". La mesalazina está disponible en diferentes formas de administración y constituye el fármaco por excelencia de este tipo. Existen otros fármacos que combinan el 5-ASA con otros vehículos haciéndolo igual de eficaz, pero con menos efectos adversos: la Olsalazina y Balsalazina se escinden en el colon; el Asacol o el Delzicol tienen un pH de solubilidad que retrasa la liberación del fármaco hasta el segmento distal del íleon y el colon.

Estos fármacos se pueden administrar de forma oral; pero, dado que muchos pacientes con CU tienen únicamente afectación distal, existen formulaciones rectales en forma de supositorios o espumas. Tienen indicación para las crisis en la CU o EC, pero también para el mantenimiento de la remisión en CU ya que sus propiedades antiinflamatorias compensan la aparición de los efectos secundarios (22–24)

- **Corticoides**

Es conocida la acción antiinflamatoria e inmunosupresora de los corticoides, por lo que son útiles en el tratamiento de brote de las EII, pero nunca como tratamiento de mantenimiento ni con duración mayor a 12 semanas debido a los numerosos efectos secundarios que producen (hiperglucemia, hipertensión, insomnio, hiperactividad y episodios psicóticos agudos).

En la enfermedad grave se pauta la infusión intravenosa (iv); mientras que, en la leve-moderada se puede prescribir prednisona oral en menores dosis; incluso tópica cuando está localizada. Cuando se administran esteroides de manera externa se suprime el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal por lo que la retirada de estos fármacos tiene que ser gradual para evitar que resurja un brote de la enfermedad. Una vez se termina con la pauta descendiente de corticoides, se instaura un tratamiento de mantenimiento como 5-ASA o inmunomoduladores.

Existe la posibilidad de que con los corticoides surjan los fenómenos de corticodependencia o corticorresistencia (10).

- La corticodependencia se define como la imposibilidad de reducir la dosis por debajo de 10mg/día, o la recaída dentro de los tres meses de haber suspendido la medicación. En este caso, se procede a la escalada terapéutica.

- La corticorrefractariedad consiste en la persistencia de actividad a pesar de la administración intravenosa de dosis plenas de prednisona durante una semana, o la falta de respuesta clínica tras el tratamiento oral de corticoides durante 4 semanas. En estos casos, se instauran tratamientos biológicos.

- **Inmunosupresores**

Los diferentes fármacos incluidos en este grupo tienen la función de inhibir de forma selectiva ciertas vías implicadas en la sobreproducción de citocinas en la mucosa intestinal, en la que tienen un papel primordial los linfocitos T.

La Azatioprina se convierte en 6-mercaptopurina (6-MP) y actúa inhibiendo su función e induciendo la apoptosis de los LT. Actuando sobre esta vía, se disminuye toda la producción de citocinas involucradas en la EII. Son eficaces a largo plazo y disminuyen los requerimientos de corticoides. Sin embargo, precisan entre 1-3 meses para alcanzar sus efectos, por lo que hasta el segundo mes no pueden disminuirse los corticoides (a esto se denomina *puente de corticoides*). Antes de pautar este tratamiento se debe estudiar la actividad de la tiopurina metiltransferasa (TPMT) en el paciente, ya que la 6-MP, en función de la ruta metabólica que coja, puede convertirse en 6-metilmercaptopurina (6-MMP), ácido tioúrico, 6-tioguanina (6-TGN) o en los ribonucleótidos de la 6MMP. La TPMT es la enzima que convierte la 6-MP en 6-MMP, pero no todos los pacientes presentan un fenotipo homocigoto con alta actividad de la TPMT. Los homocigotos con baja actividad de la TPMT se les debería contraindicar o pautar dosis muy bajas de AZA/6-MP ya que producen una alta cantidad de 6-TGN, metabolito con alto riesgo de mielotoxicidad. Por otro lado, elevaciones séricas de 6-MMP están asociadas a hepatotoxicidad, aunque es poco frecuente (10,22,25).

El mecanismo de acción del metotrexate en la EII no es del todo conocido. Se sabe que tiene grandes efectos antiinflamatorios e inmunorreguladores inhibiendo la proliferación linfocitaria y la síntesis de citoquinas proinflamatorias. Además, es un antagonista del ácido fólico, necesario en la síntesis del ADN, por lo que impide la proliferación celular. Está indicado para inducir la remisión y descender la necesidad de corticoides en la EC, así como también para el mantenimiento en aquellos que no han respondido a la azatioprina. Entre

sus efectos adversos están las náuseas y vómitos y debe asegurarse la anticoncepción ya que es teratogénico. Puede causar mielosupresión, toxicidad pulmonar y nefrotoxicidad (10,22).

La ciclosporina se utiliza en la CU grave que no responde a corticoides y también, debido a su rápida actuación, puede reducir el riesgo de precisar una colectomía. En cuanto a la EC, está indicada solo en los casos de fístulas o pioderma resistentes al tratamiento. Nunca se administra como tratamiento de mantenimiento ya que produce nefrotoxicidad, convulsiones, infecciones oportunistas, hipertensión y neuropatía. Actúa inhibiendo la calcineurina, enzima esencial en la formación de citocinas. Sus niveles deben mantenerse en unos valores específicos y se debe considerar la profilaxis de *Pneumocystis jirovecii* en el caso de que se administre junto con corticoides (10,22).

El tacrólimus es un inmunosupresor que actúa igual y con las mismas indicaciones que la ciclosporina. Se puede usar como tratamiento de las fístulas perianales y cutáneas en la EC. Induce una respuesta clínica temprana y entre sus efectos secundarios están el aumento de creatinina, hiperkaliemia, parestesias o temblores e infecciones oportunistas (25).

- **Anticuerpos monoclonales**

Los avances en las terapias moleculares han permitido la formulación de varios agentes biológicos que actúan inhibiendo puntos concretos de las rutas metabólicas de la EII.

  - Anti-TNFα

En el proceso inflamatorio adquieren especial relevancia las citocinas IL-12 e IL-23 que diferencian los linfocitos T vírgenes hacia linfocitos Th1 y Th17(3). En especial, la sobreactivación de la vía de la Th1 produce una sobreproducción de los factores proinflamatorios TNFα (factor de necrosis tumoral alfa) y de IFN-y (interferón gamma) (1).

En cuanto al TNFα, es de gran utilidad la administración de anticuerpos frente a este factor ya que presenta una amplia lista de acciones lesivas: activa de manera local a los neutrófilos y macrófagos; induce la formación de granulomas; activa el endotelio de los vasos sanguíneos para generar las moléculas de adhesión que facilitan una mayor infiltración celular; activa los reactantes de aguda; en la matriz intestinal aumenta la activación de fibroblastos con la síntesis de metaloproteinasas que producen destrucción del tejido; a nivel del epitelio aumenta la permeabilidad reduciendo su función de barrera e induciendo su apoptosis; a nivel de los LT produce una proliferación y aumento de sus funciones efectoras... En este contexto, se ha descrito la utilidad de los anticuerpos monoclonales IgG contra el TNFα como el infliximab y adalimumab en las formas más frecuentes de la EII, siendo el certolimumab más específico de la EC y el golimumab en la CU (10,26).

En cuanto al infliximab, adalimumab y golimumab, se unen con gran afinidad al TNFα, tanto soluble como transmembrana, y neutralizan su actividad ya sea de forma directa a través de lisis mediada por el complemento o mediante anticuerpos, induciendo su apoptosis. En cuanto al certolizumab, se trata de un fragmento de anticuerpo dirigido también contra el TNFα. Es diferente al resto ya que no dispone de una fracción constante y otra variable, sino que simplemente es un fragmento sin la parte constante, por lo que no tiene efecto proapoptótico al no activar el complemento (10).

El uso de estos medicamentos tanto para inducción como mantenimiento de la remisión suelen tener mejores resultados cuando se combinan con AZA o metotrexato que en monoterapia, a costa de un aumento del riesgo de efectos adversos, por lo que se individualiza en cada paciente.

El infliximab está aprobado para la EC activa resistente a corticoides, ASA o azatioprina, así como en la afectación perianal y CU. Muchos pueden desarrollar anticuerpos anti-infliximab que aumentan el riesgo de reacciones infusionales descendiendo también la respuesta al tratamiento. Esto se evita usando corticoides como pretratamiento. Los efectos adversos pueden ser retardados o inmediatos causando erupción, prurito, fiebre, escalofríos, cefalea, náuseas incluso anafilaxia. Cuando los pacientes han perdido respuesta a infliximab se puede cambiar por otro tipo de anti- TNFα (10).

Antes de iniciar el tratamiento con anti-TNFs se debe disponer de una serología de virus de la hepatitis, VIH, prueba de tuberculina y radiografía de tórax ya que en estos procesos podrían reactivarse y causar una sepsis mortal. En algunos casos también se realiza cribado del virus *Epstein Barr* y de *Citomegalovirus*. Otras posibles complicaciones de estos anticuerpos monoclonales incluyen el linfoma, la leucemia, la psoriasis, enfermedades desmielinizantes (esclerosis múltiple, neuritis óptica) y toxicidad hepática, cardiaca y hematológica, por lo que su control exhaustivo es esencial. Además, la administración subcutánea puede provocar eritema, dolor y prurito en el sitio de inyección (27).

- Anti-integrina

Las integrinas α4b7 son receptores presentes en los linfocitos que se adhieren a las moléculas de adhesión del endotelio vascular VCAN1/MAdCAM1 para la migración de los LT efectores desde los vasos sanguíneos hacia la placa de Peyer y la lámina propia (1). El vedolizumab y el natalizumab son anticuerpos dirigidos contra la integrina α4b7, inhibiendo, por tanto, la invasión linfocitaria. El vedolizumab se administra de forma intravenosa en la CU y EC moderada a grave. Resulta más seguro que el natalizumab porque su efecto se limita al intestino. El natalizumab queda como medicamento de segunda línea en casos refractarios de EC, siendo necesario el control del *virus JC* en tal caso.

- Anti-interleukina

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal diseñado para inhibir la IL-12 y la IL-23, por lo que inhibe la diferenciación directa de los linfocitos TH0 en Th1 y Th17, productores de IFNα y TNFα, que son los principales efectores de daño tisular. Esto se debe a que tanto IL-12 como IL-23 están formadas por dos compuestos: IL-12 por p40 y p35; e IL-23 por p40 y p19, de tal suerte que este anticuerpo actúa contra la p40, común en ambas vías. Este medicamento está aprobado para pacientes con EC o CU moderada a grave en los que ha fracasado la terapia convencional (17,28).

- **Agentes de molécula pequeña**

Se trata de fármacos con un bajo peso molecular que se administran vía oral. Algunos están ya en uso y otros están siendo investigados para el tratamiento de la EII.

El tofacitinib es un agente antiinflamatorio que inhibe la ruta JAK/STAT. La forma de transmisión intracelular del mensaje de las citoquinas se produce a través de mensajeros intracelulares. En el caso de las interleucinas IL-2, IL-4, IL-7, IL-6, IL-11, IL-12, IL-23, IL-10 y diferentes IFN, cuando se unen a los receptores JAK, estos se fosforilan y se dimerizan, transmitiendo el mensaje de inflamación al interior de la célula (1). Consiguen así que se fosforilen los siguientes mensajeros, los STAT. Una vez fosforilado, el STAT lleva el mensaje hasta el núcleo para producir la transcripción de genes pro-inflamatorios. El tofacitinib es un panJAK inhibidor, pero es especialmente sensible para la JAK 1 y JAK 3, aquellas que están más implicadas en la EII. Por lo tanto, es muy útil para actuar como diana terapéutica en pacientes con CU de moderada a grave. Sin embargo, sus efectos adversos (elevación de la colesterolemia, diarrea, dolor de cabeza, herpes zóster, nasofaringitis, infecciones de vías aéreas y erupciones cutáneas) limita su administración a adultos (24).

En este ámbito son muchos los fármacos a estudio actualmente pero no todos con resultados concluyentes. Por ejemplo, Mongersen es un fármaco destinado a inhibir la SMAD7, una proteína inhibidora de TGFb1 (mayor citocina antiinflamatoria); pero, a pesar de haber tenido grandes resultados en fases iniciales, no ha pasado la fase 3 de estudio. Otro fármaco muy novedoso es el Ozanimod, modulador de los receptores de la esfingosina 1 fosfato (S1P), proteína que favorece la migración linfocítica desde los tejidos linfoides a la sangre. Se utiliza en adultos con CU activa de moderada a grave (29).

- **Antibióticos**

Los antibióticos pueden ser de utilidad en los contextos infecciosos asociados a la enfermedad sobre todo en la EC, no así en la CU (excepto en la reservoritis). Diversos estudios han mostrado, con una evidencia de calidad moderada a alta, que los beneficios de los antibióticos en la EC son moderados y que pueden no ser clínicamente significativos. Pero, por otro lado, una evidencia de alta calidad indica que no supone un aumento de riesgo de efectos adversos en comparación con placebo. El metronidazol y el ciprofloxacino son los más representativos, con indicación en la EC perianal y como tratamiento de complicaciones intrabdominales de tipo fistuloso y abscesos.

Los probióticos o el trasplante fecal para la repoblación de la microbiota intestinal es posible que sea efectiva; sin embargo, la evidencia de esto no está muy clara por lo que su utilización debe estar restringida a casos seleccionados (1,30).

La siguiente tabla recoge los fármacos indicados para las MEI antes descritas:

MEI	TRATAMIENTO
Artritis tipo 1	Paracetamol
Artritis tipo 2	Sulfasalazina o azatioprina
Entesitis / Dactilitis	AINES
Lumbago inflamatorio	AINES o sulfasalazina
Espondilitis anquilosante	Infliximab
Síndrome de Sweet	Corticoides
Pioderma gangrenoso	Corticoides y ciclosporina
EN / Hidrosadenitis	Tratamiento del brote inflamatorio
Psoriasis / Vasculitis	Brotes leves: corticoides o AAS Brotes severos: metotrexato, ciclosporina o infliximab
MEI oculares	Corticoides tópicos o biológicos

Tabla 4. Tratamiento médico de las manifestaciones extraintestinales.

4.1.2 Tratamiento quirúrgico

El tratamiento médico con terapias inmunodepresoras pretende evitar la progresión de la enfermedad; es por eso por lo que, a partir del desarrollo de anti-TNF, se apuesta por el uso de estos fármacos desde un inicio como tratamiento de mantenimiento preventivo, siguiendo la estrategia de "top-down", en vez de la común escalada terapéutica. De hecho, varios estudios avalan que el uso actual de fármacos anti-TNF y su gran efectividad han reducido la incidencia de cirugía y mejorado la calidad de vida de los pacientes (31). Sin embargo, un 30-50% de los pacientes no responden a este tipo de fármacos, por lo que, a pesar de los grandes avances en las terapias biológicas, la cirugía es aún una opción importante de tratamiento, a la que se someten una alta proporción de pacientes, tanto los que presentan refractariedad al tratamiento como los que desarrollan complicaciones propias de la enfermedad (10).

En primer lugar, como ya se ha mencionado, la EC produce una afectación intestinal parcheada, por lo que, cuando la enfermedad está muy localizada, una resección local evita grandes deterioros funcionales. Hoy en día, el avance y ventajas de las técnicas mínimamente invasivas, ha permitido su sistematización como primera línea de tratamiento en la EC ileocecal localizada (afectación <40 cm). Esto es debido a que, tras varios estudios, como el estudio LIRIC *("Laparoscopic Ileocolic Resection versus Infliximab treatment of distal ileitis in Crohn's disease")* se ha visto que en ese subtipo no existen diferencias en cuando al pronóstico de la enfermedad entre la opción quirúrgica y la medicamentosa (10,32). Además de la enfermedad ileocecal localizada, la cirugía se presenta como una opción frecuente cuando existe fallo de tratamiento, así como en los fenotipos estenosantes en los que predomina el componente fibrótico antes que el

inflamatorio; o en los subtipos perforantes o fistulosos. Un 40% de los pacientes con EC, a los 10 años de inicio de enfermedad, suele acabar en cirugía (10).

En cuanto a la CU, la cirugía en sentido radical (proctocolectomía total) sí que puede ser curativa de la enfermedad, al ser una enfermedad de la mucosa, por lo que, si no hay colon o mucosa rectal, no hay posibilidad de recidiva. A pesar de llegar a ser curativa, genera inconvenientes en la calidad de vida del paciente, por lo que no suele ser la opción de tratamiento de entrada de la enfermedad. En cuanto a la cirugía, el tratamiento quirúrgico urgente más habitual es una colectomía con ileostomía terminal en casos de colitis tóxica, megacolon tóxico que no responde al tratamiento médico y hemorragia masiva; mientras que la cirugía electiva más frecuente incluye una proctocolectomía restauradora generalmente mediante reservorio ileoanal. En este caso su indicación más frecuente viene dada por el fracaso del tratamiento médico. Existen otras técnicas electivas como proctocolectomía total con ileostomía terminal, la colectomía con anastomosis ileorrectal o la proctolectomía total con ileostomía en reservorio. En estos casos, el abordaje laparoscópico también aporta buenos resultados clínicos y funcionales.

La elección entre una u otra se encuentra condicionada por las características de la enfermedad y las condiciones o deseo del paciente; aspectos que pueden tener una repercusión en la calidad de vida posterior.

Aun así, la cirugía no siempre significa curación de la enfermedad, sobre todo en la EC, en la que hasta un 73% de los pacientes suele presentar recidiva endoscópica. Es por eso por lo que, actualmente, las guías incluyen a los fármacos antes citados como tratamientos de mantenimiento o preventivos, ya que están consiguiendo que todas las tasas de recidiva y de avance de enfermedad disminuyan (26).

4.2 FACTORES PRONÓSTICOS Y DE RIESGO DE RECIVIDA

Entre los indicadores de mal pronóstico en EC se encuentran: fístulas perianales, lesión rectal severa, EC penetrante B3 o EC estenosante temprana B2, úlceras profundas, compromiso gastroduodenal y/o yeyunal, resección extensa de intestino delgado, compromiso de intestino delgado extenso, edad joven al debut, positividad para anticuerpos y/o refractariedad a la terapia convencional de escalamiento. Además, el tabaco y la mutación del NOD2 están asociados a peor pronóstico, aunque este último no se use generalmente en la clínica diaria (10).

En cuanto a la CU los factores de mal pronóstico generales son los siguientes: una mayor extensión de la afectación, edad joven al diagnóstico (<40 años), la necesidad de esteroides sistémicos o inmunosupresores desde el diagnóstico, historia familiar de EII, corticodependencia o enfermedad refractaria y sexo masculino. En los brotes agudos de la enfermedad se relacionan con un peor pronóstico la elevación de la VSG o PCR, la positividad para anticuerpos, la presencia de úlceras profundas, dilatación colónica, islotes mucosos o >3 asas de intestino delgado en radiografía simple de abdomen y/o *Clostridium difficile* en heces o *Citomegalovirus* en histología. Además, existen hallazgos histológicos predictivos de probable recaída clínica en pacientes con CU aún asintomáticos son: plasmocitosis basal, aumento de celularidad en mucosas con un número elevado de

neutrófilos y eosinófilos, abscesos crípticos, depleción de mucina y daño epitelial del área afectado. La presencia de varios de estos factores aumenta la probabilidad de requerir una colectomía no a muy largo plazo (10).

Por último, en cuanto a factores que predicen una mayor probabilidad de cáncer son: mayor extensión y duración de la enfermedad, historia familiar, sexo masculino, colangitis esclerosante primaria y severidad histológica del cuadro. Aquellos casos con historia de EII deberían someterse a un despistaje de cáncer colorrectal en tiempo variable según padezcan sólo afectación del colon izquierdo o pancolitis. En la actualidad el desarrollo de la colonoscopia virtual o la detección de mutaciones específicas de cáncer a partir de muestras fecales podrían proporcionar resultados alentadores para dicho despistaje, aunque su efectividad todavía no se encuentra contrastada (10,18).

A lo largo de la historia se han utilizado diversos scores histológicos con el objetivo de evaluar el pronóstico a largo plazo de la enfermedad en cada individuo, así como para poder predecir las tasas de remisión, el posible requerimiento futuro de cirugía y el riesgo individual de malignidad. En el caso de la CU, durante muchos años, el score más útil fue el score de Riley; sin embargo, scores más recientes como el de Robarts o el de Nancy han demostrado tener una mayor reproducibilidad y validación. Para la EC, actualmente no existe un score completamente validado para analizar la actividad inflamatoria; sin embargo, se han realizado diversos estudios analizando los existentes y uno de los que presenta mayor utilidad es el score de Geboes (10,34).

A continuación, se van a presentar los diferentes scores histológicos:

En el índice histopatológico de Robarts (RHI), la escala va de 0 (no actividad histológica) a 33 (actividad grave), y se calcula de la siguiente manera:

RHI = 1 x (infiltrado inflamatorio crónico) + 2 x (neutrófilos en la lámina propia) + 3 x (neutrófilos en el epitelio) + 5 x (erosiones/ulceraciones).

Componente	Puntuación y definición
Neutrófilos epiteliales	0 = No 1 = ≤ 5% de las criptas afectadas 2 = ≤ 50% de las criptas afectadas 3 = > 50% de las criptas afectadas
Neutrófilos en lámina propia	0 = No 1 = Aumento leve pero inequívoco 2 = Aumento moderado 3 = Aumento marcado
Infiltrado inflamatorio crónico	0 = No 1 = Aumento leve pero inequívoco 2 = Aumento moderado 3 = Aumento marcado
Erosión o ulceración	0 = No erosión, ulceración o tejido de granulación 1 = Epitelio en recuperación + inflamación adyacente 1 = Probable erosión. Daño focal 2 = Erosión inequívoca 3 = Úlcera o tejido de granulación

Tabla 5. Índice histopatológico de Robarts (45).

En el score de Nancy se valoran de forma secuencial 3 características histológicas: ulceración (su presencia indica un máximo grado de gravedad), infiltrado inflamatorio agudo (presencia de neutrófilos en lámina propia o epitelio) e infiltrado inflamatorio crónico (presencia de linfocitos, células plasmáticas y/o eosinófilos en lámina propia). Un grado 4 indica enfermedad activa grave; grado 3 activa moderada; grado 2 activa leve; grado 1 presencia de infiltrado inflamatorio crónico y; por último, el grado 0 indica ausencia de afectación histológica.

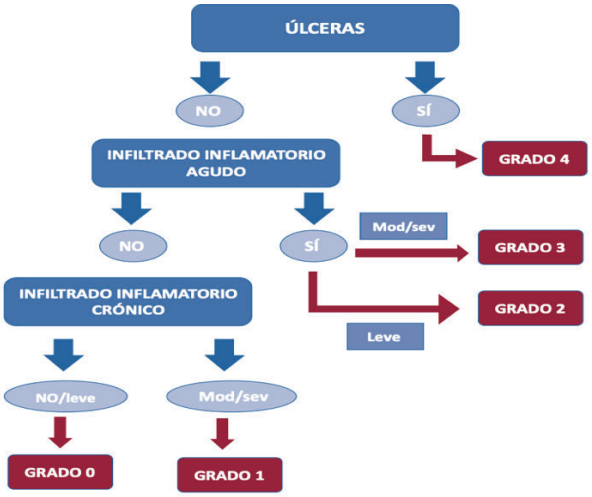

Figura 9. Índice histológico de Nancy (45).

Y, en cuanto al score de Geboes, presenta 8 categorías, que se ilustran en la tabla inferior.

Daño epitelial	**Células polimorfonucleares en el epitelio**
0 Normal	1 En el epitelio de superficie
1 Patológico focalmente	2 Criptitis
2 Patológico extensamente	3 Abscesos crípticos
Cambios en la arquitectura	**Presencia de erosiones y/o úlceras**
0 Normal	0 No
1 Moderadamente distorsionada (< 50%)	1 Sí
2 Severamente distorsionada (> 50%)	**Presencia de granulomas**
Infiltración de células mononucleares en la lámina propia	0 No
0 Normal	1 Sí
1 Aumento moderado*	**Número de muestras biopsias afectados**
2 Aumento severo	0 Ninguna (0 de 6)
Infiltración de células polimorfonucleares en la lámina propia	1 < 33% (1 o 2 de 6)
0 Normal	2 33-66% (3 o 4 de 6)
1 Aumento moderado*	3 > 66% (5 o 6 de 6)
2 Aumento severo	

Figura 10. Score de Geboes. (10)

Además, se utilizan determinados marcadores para poder controlar la actividad, el efecto del tratamiento y las recidivas sin la necesidad de realizar continuamente endoscopias, que al fin y al cabo son invasivas.

- La proteína C reactiva (PCR) y la velocidad de sedimentación globular (VSG) son indicadores de fase aguda de inflamación. En concreto, la PCR es más precisa que la VSG; y los niveles en EC son mayores que en CU, más aún en afectación colónica que en la ileal. Sin embargo, cabe la posibilidad de que una fase activa de la enfermedad presente niveles normales de ambos marcadores (10).

- La calprotectina fecal (CF), y menos usada normalmente la lactoferrina fecal, resulta muy útil tanto para el diagnóstico de EII como para la respuesta al tratamiento y la recidiva. Los especialistas recomiendan realizar una determinación de los niveles de calprotectina antes de realizar la endoscopia y el resto de los análisis para poder evaluar con siguientes determinaciones si el tratamiento está siendo eficaz y, en sucesivas, si hay recaídas. Sin embargo, no se debe de confundir cuando el aumento de calprotectina se debe al uso de AINES, a una infección intestinal intercurrente o a otra causa maligna de inflamación intestinal (10).

- Por último, el análisis de ciertos anticuerpos séricos también permite diagnosticar EII, y tienen una especificidad del 90%. Los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA), particularmente los de patrón perinuclear (pANCA) se asocian a CU; mientras que los anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) se asocian a la EC. Como ya se ha mencionado, positividad en estos anticuerpos posee más riesgo de comportamiento desfavorable de la enfermedad. Otros anticuerpos, cuando se suman a los ya citados, aumentan la sensibilidad del diagnóstico: anticuerpo contra la proteína C de la membrana externa de *Escherichia coli* (anti-OmpC) o anticuerpo anti-péptido 12 asociado a *Pseudomonas fluorescens* (anti-12). En cuanto al fracaso del tratamiento, en ocasiones se desarrollan anticuerpos contra las terapias biológicas que inactivan el medicamento, agravando la enfermedad. Por ello, se deben de evaluar junto con los niveles del fármaco en sangre para ver si el empeoramiento de la enfermedad está causado por esta situación (35).

No solo cuando se crean anticuerpos anti-fármaco se produce una recaída de la enfermedad; si no que, en muchas ocasiones, la retirada de ciertos fármacos a los que el organismo ha desarrollado dependencia o refractariedad produce un reinicio del brote inflamatorio. Esto ocurre tanto con los corticoides como con los fármacos anti-TNF. Tras la retirada de tratamiento anti-TNF cuando existe curación mucosa, existe evidencia de que dos tercios de los pacientes recidivan, por lo que necesitan reiniciar el tratamiento. Esta probabilidad es superior en EC y a menor edad al diagnóstico (36).

4.3 ANÁLISIS COMPARATIVO DEL TRATAMIENTO ANTI-TNF

4.3.1 Eficacia de los anti-TNFs

Son muchos ya los estudios que evidencian que agentes biológicos, como el infliximab, son eficaces tanto en la inducción de remisión como mantenimiento tanto en CU como en EC. En las figuras 11 y 12 se recogen datos de ensayos controlados randomizados.

En la CU, los ensayos controlados randomizados ACT1 y ACT2 ("*Active Ulcerative Colitis Trials 1 y 2"*), en la figura 11, que comparan infliximab con placebo, han demostrado que con el infliximab un 69,4% de los pacientes logran respuesta clínica a las 8 semanas de inicio del tratamiento, frente a un 37'2% aquellos a los que se les administró placebo. También han evidenciado su beneficio en el mantenimiento de la remisión, mostrando mantenimiento de la remisión un 36'9% a las 30 semanas y un 34'7% a las 54 semanas del inicio del tratamiento, frente a un 16'5% por parte del placebo (32). Otra revisión sistemática (la de Gisbert) analizó también cuál era a corto plazo y al cabo de 9 meses la respuesta a estos fármacos por parte de los pacientes: a corto plazo la respuesta global fue del 68%, presentando un 40% una remisión completa; mientras que, a largo plazo (9 semanas) la respuesta era del 53% con un 39% de remisión completa, es decir, seguía siendo casi igual de eficaz que al inicio de la terapia. Además, han demostrado una reducción absoluta del riesgo de colectomía del 7% (16).

Otros estudios, como el CYSIF ("*Cyscolsporine versus infliximab"*), compararon la eficacia del infliximab frente a la ciclosporina en pacientes que no habían respondido a la terapia corticoidea intravenosa, concluyendo que una no era más efectiva que la otra en los pacientes refractarios a corticoides, ni que ninguna alargaba los años libres de cirugía frente a la otra (estudio CONSTRUCT). Tampoco se mostraron diferencias en la cantidad de efectos adversos ni en los días de hospitalización ni mortalidad. Por lo tanto, hasta la fecha, la elección de tratamiento mediante ciclosporina o infliximab recae en el centro sanitario, ya que no presentan diferencias en cuanto a los resultados (10).

Al igual que en la CU, en la EC también existe evidencia a favor del uso del infliximab frente al placebo. El estudio ACCENT, presentado en la figura 12, que evalúa la calidad de la respuesta de infliximab, concluye que, a largo plazo, la eficacia del infliximab era muy superior cuando la pauta era reglada a cuando era episódica.

A pesar de ser fármacos con una respuesta muy satisfactoria, se están identificando un gran número de factores implicados en la falta de respuesta de ciertos pacientes al tratamiento. Esto es en parte debido a la farmacocinética del fármaco, que se ve afectada por muchas variables: los anticuerpos anti-fármaco, un mayor nivel inflamatorio, niveles séricos bajos de albúmina y un alto peso corporal aceleran el aclaramiento de infliximab; mientras que el uso concomitante con otros inmunomoduladores lo disminuye (37).

Además, los inhibidores del TNFα también ofrecen cobertura de tratamiento para las manifestaciones extraintestinales (musculoesqueléticas, cutáneas y oculares), por lo que se puede abarcar un mayor número de síntomas con menos fármacos.

A pesar de ser fármacos relativamente novedosos y con un mecanismo de acción muy eficaz, son muy costosos y ya que la incidencia de esta enfermedad es muy alta (en España

16 casos/100000 habitantes-año) supone un coste multimillonario anual para la sanidad pública. Un estudio europeo de cohortes (N=1289) mostró un coste medio anual por paciente y año debido a los fármacos biológicos de 866 euros. Por este motivo, cada vez se están elaborando más fármacos biosimilares que mantengan la misma eficacia que los fármacos originales pero que permitan ahorrar el coste de producción y distribución (26).

4.3.2 Perfil de seguridad de los anti-TNFs

Por mucho que sean fármacos relativamente seguros, el principal riesgo que presentan es el de las infecciones oportunistas, al producir una depresión del sistema inmune. El TNFα es un mediador de inflamación y juega un rol muy importante en el ataque frente a infecciones intracelulares. Por lo tanto, al suprimir esta citoquina mediante los fármacos biológicos, se corre el riesgo de enmascarar síntomas de infección, como puede ser la fiebre. Entre las infecciones más frecuentes están la tuberculosis, las infecciones bacterianas, las fúngicas invasoras y las víricas (hepatitis); y las que tienen una tasa de mortalidad más alta son la neumocistosis, candidiasis, listeriosis y aspergilosis (27). Una contraindicación absoluta a su administración es la sepsis activa o la presencia de absceso, ya que tiene el riesgo de producir una septicemia. Otras posibles reacciones adversas son la reacción al suero (4%) o el lupus inducido por medicamentos (0'6%).

EFICACIA DEL INFLIXIMAB (IFX) EN LA COLITIS ULCEROSA: estudios "ACT1" y "ACT2"

CU moderada a severa = inducción de remisión + mantenimiento

- Randomización: IFX 5 mg/kg, IFX 10 mg/kg, placebo (Pcbo).
- Resultados a 8 semanas: respuesta y remisión en las respectivas 3 ramas.

Inducción de respuesta (objetivo primario)

- ACT1: 69,4%, 61,5% vs. Pcbo 37,2% (IFX ambas dosis vs. Pcbo $p < 0,001$).
- ACT2: 64,5%, 69,2% vs. Pcbo 29,3% (IFX ambas dosis vs. Pcbo $p < 0,001$).

Inducción de remisión

- ACT1: 38,8%, 32% vs. Pcbo 14,9% (5 mg/kg p < 0,001, 10 mg/kg $p = 0,002$).
- ACT2: 33,9%, 27,5% vs Pcbo 5,7% (IFX ambas dosis vs. Pcbo $p < 0,001$).

Mantenimiento de remisión a 30 semanas (ambos) y a 54 semanas (≈ 1 año) ACT1

- A 30 sem. ACT1: 33,9%, 36,9% vs. Pcbo 15,7% (Pcbo vs. 5mg/kg $p = 0,001$, 10 mg $p < 0,001$).
- A 54 sem. ACT1: 34,7%, 34,4%, vs. Pcbo 16,5%) ambas dosis $p = 0,001$.
- A 30 sem. ACT2: 25,6%, 35,8%, vs. Pcbo 10,6%) (Pcbo vs. 5 mg/kg $p = 0,003$, 10 mg $p < 0,001$).

Ahorro de corticoides

- ACT1 al año: suspensión en pacientes que los recibían a tiempo basal.
- Remisión libre de corticoides: 5 mg/kg: 25,9%, 10mg/kg, 16,4% y Pcbo 8,7%.

Inducción de remisión

- ACT1: 38,8%, 32% vs. Pcbo 14,9% (5 mg/kg $p < 0,001$, 10 mg/kg $p = 0,002$).
- ACT2: 33,9%, 27,5% vs Pcbo 5,7% (IFX ambas dosis vs. Pcbo $p < 0,001$).

Disminución de colectomías: a 54 semanas: 10% infliximab, 17% Pcbo (ACT1 y ACT2).

Curación mucosa (CM) a semana 8:

- ACT1: IFX 62,0%, 59,0%, vs. Pcbo 33,9%, ACT2: IFX 60,3%, 61,7% y Pcbo 30,9% (en ambos $p < 0,001$).
- CM (Scores 0-1) 54 semanas: menor cirugía con IFX (6%), no con Pcbo (11%).

Inmunogenicidad

- Igual a EC, anticuerpos anti-IFX (+) → puede predisponer a > prevalencia de reacciones de infusión.

Farmacoeconomía

- Menor hospitalización (la diminuye en un 50%: IFX 20% y Pcbo 20%) y menos cirugías.

Rescate en la CU severa refractaria a corticoides IV (el único biológico con tal evidencia)

- Järnerot G. 2005 - Menor colectomía a 3 meses: randomización IFX: 29% vs. corticoides 67% ($p = 0,017$).

CYSIF *CYcloSporine versus InFliximab* (randomizado, abierto).

- Similar ciclosporina e IFX en: respuesta al 7°día: 86%, 84% y colectomía a 98 d: 21% y 17% respectivamente.

UC- SUCCESS. Terapia combinada IFX + azatioprina

- Randomización: combinación (IFX+AZA) vs. infliximab monoterapia vs. azatioprina monoterapia.

En la semana 16:

- Remisión libre de esteroides - combinación 39,7%, IFX 22,1% ($p = 0,017$) y AZA 23,7% ($p = 0,032$).
- Curación mucosa. Combinación 62,8%, IFX 54,6% ($p = 0,295$) y AZA 36,8% ($p = 0,001$).

Figura 11. Eficacia del infliximab. Estudios ACT1 y ACT2 (10).

INFLIXIMAB EN EC LUMINAL MODERADA-SEVERA

ACCENT (inducción + mantenimiento) - Eficacia en inducción de respuesta y remisión.

- Semana 0: Infusión de 5mg/kg a → Respondedores a 2da sem → 58% (randomizados en tres grupos):

→ Infusiones hasta la semana 46, con seguimiento hasta sem 54, grupos:

1) Pcbo a sem 2, 6 y cada 8 sem.
2) IFX 5 mg/kg a 2, 6 y cada 8 sem.
3) IFX 10 mg/kg a 2, 6 y cada 8 sem.

(Resultados para los grupos respectivos)

- Tiempo medio de pérdida de respuesta IFX (38 sem y más de 54 sem) vs. Pcbo 19 sem ($p = 0,002$ y 0,0002).
- Mayor % de remisión y respuesta (continuar con IFX 5mg/kg o 10 mg/kg versus Pcbo).

→ A 30 sem:

- Remisión IFX 39%, 45% vs. Pcbo 21% ($p = 0,003$, $p = 0,002$).
- Respuesta IFX 30%, 58% vs. Pcbo 27% ($p = 0,0002$ y $p < 0,0001$).

→A 54 sem (≈ 1 año).

- Remisión: IFX 30%, 39%, vs. Pcbo 15%, ($p = 0,007$, $p < 0,0001$).
- Respuesta: IFX 39%, 49%, vs. Pcbo 17% ($p = 0,0001$, $p < 0,0001$).

- Menos corticoides a 30 y 54 semanas (1 año: 29% vs. 5% $p = 0,004$ [OR 4,2 IC 95% 1,5-11,5]).

ACCENT: Estrategia de mantenimiento reglada vs. episódica.
En el 58% de respondedores a 1 infusión randomizados en la segunda semana.

- Desde semana 14 → recaída → cruce a IFX activo 5, 10 o 15 mg.
  - Placebo (episódico) → IFX 5 mg.
  - IFX 5 mg /kg → 10 mg/kg.
  - IFX 10 mg → IFX 15 mg/kg.
- Respuesta y remisión significativas desde semanas 10 a 30, estrategia programada > episódica.
- Respuesta a 30 semanas: 52% vs. 62 % $p = 0,024$, CDAI e IBDQ.
- Retiro de corticoides 44% y 47% vs. 29% $p = 0,03$ y $p = 0,01$.
- Cicatrización mucosa (44% vs 18%) $p = 0,041$ a 54 semanas.
- Menor inmunogenicidad: menor % de anticuerpos anti-infliximab.
- Farmacoeconomía: < hospitalizaciones ($p = 0,014$), < cirugías ($p = 0,01$) relacionadas con EC.

Figura 12. Evidencia de los beneficios del uso de infliximab frente a placebo (10).

4.3.3 Marcadores

El TNFα es una citoquina inflamatoria que juega un papel importante en la inflamación crónica de la EII. Por este motivo, muchas de las estrategias terapéuticas están dirigidas a inhibir su producción. Sin embargo, un nuevo hándicap en este sector está siendo identificar biomarcadores que predigan qué pacientes son susceptibles a presentar respuesta a estos fármacos y así poder optimizar su uso, economizar gastos, evitar los efectos secundarios a los pacientes que no van a ser respondedores y realizar una medicina personalizada ofreciendo a cada paciente el fármaco que más se ajusta a su perfil. A pesar de que los fármacos anti-TNFα han resultado ser beneficiosos para un 60% de los pacientes con EII, un 40% no responde a la inducción de remisión con estos fármacos y, de los que responden, un 50% acaba perdiendo respuesta a lo largo del tiempo (38).

Los marcadores en uso actualmente para esta citocina son los citados, es decir, los niveles de PCR y CF, los niveles sanguíneos de fármaco anti-TNF y los anticuerpos anti-fármaco. Una disminución de los valores de PCR y CF una vez iniciado el tratamiento son considerados como marcadores de respuesta; y se cree que mayores niveles iniciales de estos parámetros indican una mejor respuesta a la terapia biológica. El control de niveles sanguíneos ayuda a que se mantengan en el rango terapéutico. Se están estudiando nuevos marcadores que permitan identificar a los pacientes refractarios para poder suministrarles desde el principio otro fármaco más eficaz (38).

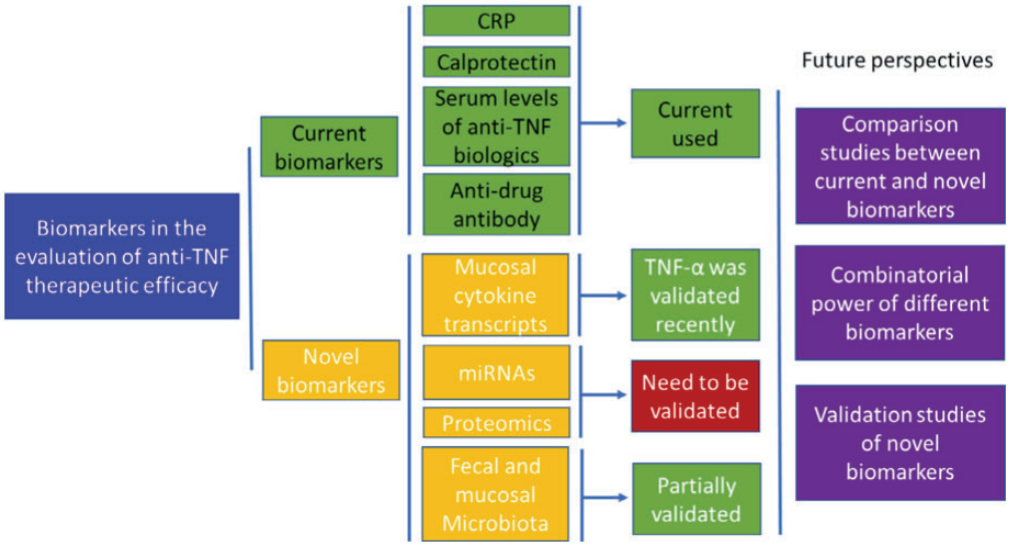

Figura 13. Resumen de los biomarcadores en uso actualmente y de los futuros a estudio (38).

Algunos marcadores novedosos son los siguientes: una disminución de los niveles de TNFα tras la infusión de infliximab, así como de IFNy, traduce una buena respuesta. Los pacientes con niveles iniciales altos de IL-17A suelen tener mejor respuesta a los biológicos; mientras que, aquellos con altos niveles de OSM (oncostatina M, perteneciente a la familia de las IL-6) se asocian a fracaso de respuesta a los anti-TNF (este último aún por validar). Por último, el estudio del microbioma fecal ha ayudado a identificar que una mayor biodiversidad microbiana de inicio está asociada a una mejor respuesta a la terapia anti-TNF (38).

4.3.4 Inteligencia artificial

Algo prometedor en los próximos años va a ser la implementación de la inteligencia artificial (IA) en el ámbito gastro-enterológico. Va a permitir, a partir de la comparación con grandes bases de datos e imágenes, analizar patrones histológicos y determinar la susceptibilidad de un paciente de desarrollar la enfermedad; así como de reducir la variabilidad interobservador a la hora de evaluar la gradación de la actividad inflamatoria. Permitirá por tanto realizar un diagnóstico precoz, así como seleccionar qué terapia se adapta mejor a cada paciente. En concreto, una disciplina de la IA, el aprendizaje automático, está siendo ahora estudiado para que pueda anticipar la probabilidad de que un determinado paciente pueda responder a un fármaco biológico concreto antes de que se inicie, haciendo, por tanto, un mejor uso de los recursos sanitarios. Se disponen ya de estudios alentadores que utilizan algoritmos de IA para predecir la respuesta a infliximab, vedolizumab y ustekinumab, tanto en CU como en EC (39).

4.4 CALIDAD DE VIDA DEL PACIENTE Y EXPECTATIVAS DE FUTURO

Es indudable que toda enfermedad significa una afectación en alguna esfera del día a día de un paciente. No se debe de olvidar que toda EII supone cronicidad y, el hecho de que generalmente empiece a afectar desde la juventud hace que esta enfermedad tenga consecuencias tanto a nivel personal como laboral y social. En Europa, el 20% de los pacientes afectados de EII se benefician de una pensión de invalidez; y, un 10-25% de ellos presenta problemas de desempleo o trabajo a tiempo parcial (10).

4.4.1 Cuestionario de la EII

Existen diferentes índices clínicos que evalúan la actividad de la EII, como el índice de Mayo o CDAI. Sin embargo, ninguno de ellos incluye el parámetro del impacto de la enfermedad en la calidad de vida relacionada a la salud (CVRS) del paciente. Por ello, se diseñó el IBDQ ("*Inflammatory Bowel Disease Questionnaire*"), un cuestionario rellenado por los pacientes que recoge información sobre el efecto de la enfermedad en las dimensiones físicas, psicológicas, familiares y sociales de su vida (40). La EII empeora la CVRS, más intensamente durante los brotes de actividad y disminuyendo en los periodos de remisión, pero nunca llega a igualarse a la de la población general. Se trata de una enfermedad que, a la larga, produce frustración, malestar, preocupación, incluso pérdida de autonomía. La importancia de realizar el cuestionario radica en que, al tratarse de una enfermedad crónica, si desde el ámbito médico se pretende una buena adherencia al tratamiento, se debe conocer la percepción y opinión de los pacientes, para adaptar al máximo posible el manejo de la enfermedad a sus necesidades. No solo es útil para conocer las consecuencias de la EII en la calidad de vida de los pacientes, sino también para evaluar si cuando se prescribe un determinado tratamiento al paciente este produce mejorías en su día a día o si, por el contrario, sería beneficioso cambiar ese tratamiento por otro (10,40,41).

El IBDQ original consta de 32 ítems (IBDQ-32) y existe otra versión ampliada de 36 (IBDQ-36), así como uno reducido para la CU de 9 ítems, adaptados desde la lengua y cultura inglesa al español. El primero validado al español fue el IBDQ-36 cuyos 36 ítems están distribuidos en 5 apartados (síntomas digestivos, sistémicos, afectación emocional, social y funcional) evaluando cada ítem con un número del 1 al 7, siendo el 7 la mejor percepción de la CVRS; y después, resumiendo una puntuación global para la totalidad de los ítems, así como para cada una de las dimensiones (40).

Se han realizado diversos metaanálisis sobre la utilidad de estos scores, concluyendo todos ellos en que el conocer cómo afecta la EII en la CVRS de los pacientes optimiza el uso de recursos sanitarios, siendo un buen marcador del efecto de las intervenciones terapéuticas sobre la enfermedad y conociendo así la implicación que tiene, y sobre las cuales se puede trabajar, en el ámbito médico, social y emocional (40,41).

Son muchos los síntomas que puede experimentar un paciente a lo largo de la evolución de la EII. Un estudio reciente en el que se ha pretendido identificar cuáles son los principales síntomas incapacitantes de los pacientes ha mostrado que, a pesar de que el enfoque terapéutico se dirija a los síntomas mayoritarios de los pacientes (frecuencia defecatoria o dolor abdominal en EC; y frecuencia defecatoria y rectorragia en CU), los

pacientes remarcan que el síntoma que más impacto tiene en su día a día es la fatiga (más acusadamente en EC y en las mujeres, a pesar de ser constante en casi todo paciente) (42).

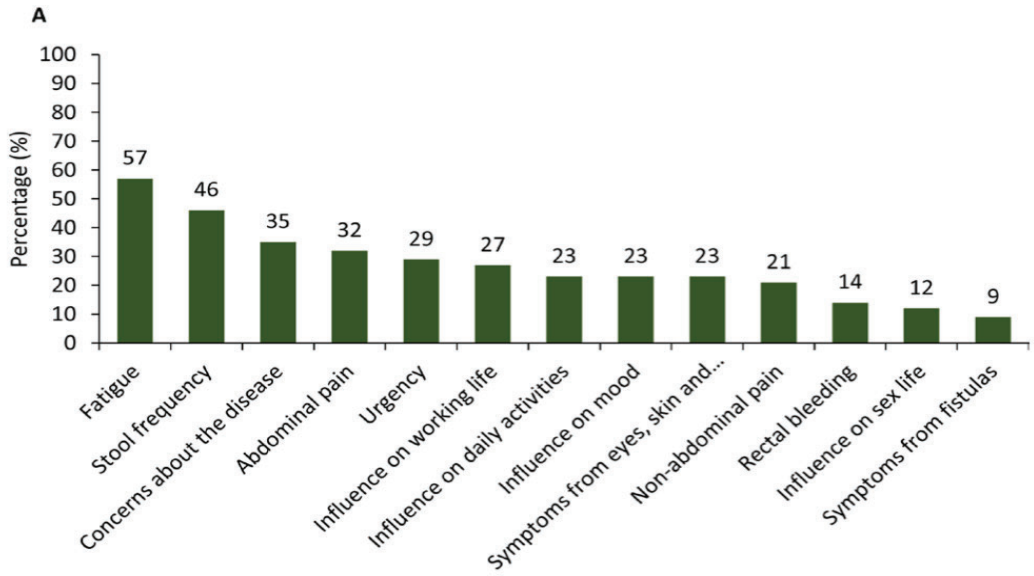

Figura 14. Porcentaje de pacientes del estudio que presenta el síntoma indicado(42).

Sin embargo, tanto en el estudio arriba mostrado como en las encuestas del IBDQ los pacientes centran los factores psicológicos y emocionales como aquellos que más influyen en su día a día.

Por último, la opinión de los pacientes también está siendo de interés para identificar los blancos en cuanto a tratamiento. Estos se han recogido en los denominados PROs ("*Patient Reported Outcomes*") utilizados en el consenso STRIDE ("*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory in Bowel Disease*"). Los objetivos primarios de los pacientes con CU son la normalización del hábito intestinal y el sangrado; en cuanto a los objetivos en EC, además de la normalización del hábito intestinal, requieren control del dolor abdominal (10).

4.4.2 Apoyo

La alta prevalencia de esta enfermedad y las múltiples dudas e inseguridades que produce tanto en los pacientes que la sufren como en sus familiares ha llevado a la creación de asociaciones que ponen a su disposición diferentes servicios volcados en su acompañamiento. La ACCUESP es una confederación dedicada a la EII que ayuda a los pacientes con información y formación, así como con diferentes actividades cuyo objetivo es proporcionar autoayuda, integración y acompañamiento. Dispone de sedes donde se ofrecen charlas, actividades, revistas e incluso jornadas tanto para jóvenes como para adultos, con el objetivo de proporcionar confianza al paciente a través del amparo de un buen soporte institucional y familiar. Este organismo está formado tanto por profesionales en distintas áreas de la salud como voluntarios enfermos que son conocedores de los diversos puntos débiles de la enfermedad lo cual facilita la búsqueda de soluciones y esperanza a los pacientes que expresan miedo o inseguridad (43).

4.4.3 Expectativas de futuro

Una de las esperanzas más deseadas en el abordaje de la EII se encuentra en la búsqueda de nuevos marcadores que permitan alcanzar el diagnóstico de la enfermedad de una manera precoz, así como una respuesta efectiva al tratamiento y recidiva. En este sentido, está aún pendiente la existencia de un score histológico validado en el caso de la EC.

En referencia a los tratamientos, cada vez existen más dianas en estudio, como las mencionadas SMAD7 o S1P y otras moléculas pequeñas, así como un esfuerzo descomunal por reducir la probabilidad de efectos secundarios y el riesgo de precisar una intervención quirúrgica. Del mismo modo, se está trabajando en conseguir nuevos fármacos biológicos a un coste más accesible que permita un acceso adecuado sin restricciones.

- **Nuevos estudios**

Recientemente se ha publicado un estudio en la revista *Nature Communications,* "The Heterochromatin protein 1 is a regulator in RNA splicing precision deficient in ulcerative colitis" que pone en evidencia un nuevo campo de experimentación en colitis ulcerosa. En muchas enfermedades neurodegenerativas, cardiacas y en el envejecimiento prematuro, se ha descrito el efecto que tiene en su patogenia la disfunción del metabolismo del ARN. Sin embargo, en la EII el papel de este factor no había sido aún muy desarrollado.

El estudio citado ha mostrado evidencias del papel que juega la Proteína Heterocromatina 1 gamma (HP1γ) en el mantenimiento de la homeostasis del epitelio intestinal. De manera natural en cada proceso de replicación del ADN se van acumulando fallos que conducen a un envejecimiento del genoma. La HP1γ lleva a cabo diferentes funciones a nivel molecular en la formación y mantenimiento de la heterocromatina, en el silenciamiento de la transcripción de genes y en el proceso de corte y empalme del ARN ("*splicing*", proceso fundamental para la maduración de los pre-mRNAs y para la correcta síntesis de proteínas). Esta proteína actúa reduciendo los fallos en el proceso de empalme reclutando a nivel de la heterocromatina proteínas que ayudan a mayor precisión durante el proceso y a una degradación de aquellos productos defectuosos.

No se ha relacionado claramente ninguna enfermedad humana con mutaciones del gen HP1γ pero se ha descrito una disminución de la expresión de HP1 en síndromes de envejecimiento acelerado, como en el síndrome de Werner y en el síndrome de Hutchinson-Gilford, así como en el epitelio colónico de una muestra recogida de más de 200 pacientes con CU. En este estudio se demuestra que la inactivación de esta proteína produce una perturbación en el proceso de splicing, afectando a genes clave de la homeostasis intestinal, como el gen CDH1, codificante de la cadherina-E, componente importante de las uniones intercelulares epiteliales de las paredes intestinales; y el gen LMNA, codificante de la lámina A/C, fundamental para la correcta organización de la envoltura nuclear. En el caso de este último gen, el LMNA, cuando se inactiva la HP1γ se produce un fallo en el splicing que conduce a la producción de una lámina A errónea llamada progerina, una proteína tóxica. Es el acúmulo de progerina el que se encuentra en la mucosa de los pacientes con CU, resultante de la deficiencia de HP1γ, por lo que este estudio abre la posibilidad de encontrar un nuevo biomarcador del envejecimiento intestinal en la CU.

A partir de este estudio experimental se ha evidenciado que inactivaciones de la HP1γ conllevan un descenso en los niveles de expresión de ARNm codificante de péptidos antimicrobianos y a un aumento de expresión de genes inflamatorios, contribuyendo ambos a la generación de un ambiente proinflamatorio. Por lo tanto, parece evidente que la represión transcripcional dependiente de HP1γ es esencial para la biología del intestino, participando en el silenciamiento de genes que controlan la proliferación y la inflamación y ejerciendo funciones de protección intestinal al contribuir a la generación de un ambiente antiinflamatorio y a la homeostasis de la microbiota (44). En un futuro, la identificación de mecanismos basados en disfunciones en el corte y empalme del ARN en el intestino crónicamente inflamado podría facilitar la búsqueda de dianas diagnósticas y terapéuticas.

5 DISCUSIÓN

La necesidad de encontrar respuestas a la EII se ve potenciada por el aumento marcado de su incidencia en los últimos años. Se trata de entidades complejas potencialmente graves y de difícil manejo que generan vulnerabilidad y discapacidad en los enfermos, afectando de manera importante en su calidad de vida. Además, el hecho de que debute a edades tempranas produce un impacto grande en la vida laboral y social del paciente, por lo que se ratifica la necesidad de encontrar medios materiales y humanos que puedan ayudar tanto a la prevención, como al diagnóstico precoz y al tratamiento de este grupo de enfermedades.

A pesar de la prisa de encontrar respuestas y soluciones a esta entidad, son varias las características que la hacen de difícil manejo. En primer lugar, el éxito de gestión de toda enfermedad comienza con la prevención de su aparición. Sin embargo, este punto se ve dificultado por el hecho de que no se ha dado aún con la causa etiológica concreta, además del carácter heterogéneo de la enfermedad. Su origen multifactorial y la incertidumbre a la hora de seleccionar cuál es la población de riesgo dificulta la prevención. Aunque se conozca que los familiares de los pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad que la población general, no resulta de utilidad el estudio genético como método de prevención, ya que es una técnica muy poco eficiente en la práctica clínica diaria, además de que la información que aporta tampoco sería de interés, ya que es una enfermedad poligénica en la que el hecho de tener la mutación de cierto gen no indica que se vaya a desarrollar. De hecho, aún queda por determinar por qué, siendo el origen similar, un paciente susceptible llega a desarrollar CU o EC. Además, el hecho de que la presentación sea heterogénea en cada paciente entorpece el desarrollo de estrategias de prevención y de diagnóstico precoz.

En cuanto al diagnóstico, actualmente la endoscopia resulta de real importancia tanto para la detección como para la categorización del cuadro. Sin embargo, debido al carácter crónico y a la frecuencia de recidivas, a pesar de ser un método mínimamente invasivo, sería conveniente encontrar un mecanismo con menores tasas de complicaciones que pudiera controlar la enfermedad y prever el riesgo de recaída sin necesidad de someter al paciente a dicha técnica. Se debería de encontrar la manera de poder detectar la actividad inflamatoria de manera precoz, e incluso poder identificar qué individuos presentan mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. De esta manera, se podría atacar contra los agentes

causales y las vías implicadas desde su inicio evitando el avance y el desencadenamiento de las manifestaciones clínicas limitantes conocidas. Los marcadores de actividad en uso hoy en día son la PCR, la VSG, la CF y la LF, así como la cuantificación de diversos anticuerpos; sin embargo, la sensibilidad y especificidad de estos es cuestionable. Por lo tanto, el manejo de la enfermedad dará un vuelco cuando se encuentre el marcador ideal; es decir, aquel que sea simple, rápido, sensible, específico, barato, no invasivo, y que permita especular sobre el riesgo de recidiva para anticiparse al debut de la actividad. Al fin y al cabo, se trata de una urgencia social, dado que afectan a personas jóvenes de manera crónica y con frecuentes recaídas, representando un coste importante para el sistema sanitario y, por tanto, para la sociedad.

En relación con el tratamiento, se presentan varios hándicaps a los que enfrentarse. Hoy en día se dispone de protocolos de actuación frente a cada estadio de la enfermedad. Comúnmente se ha optado por seguir la estrategia "step-up", es decir, indicación progresiva de tratamientos más potentes a medida que los fármacos de primera línea no logran controlar la actividad de la enfermedad. Sin embargo, de la misma manera que se está haciendo en otras patologías, si se conociera el perfil de respuesta de un determinado paciente se podría optar por la estrategia "top-down" para un control precoz de la enfermedad, así como cuando se trate de pacientes con factores de mal pronóstico o indicios de que otras terapias vayan a fracasar. El hecho de que cada vez se elaboren nuevas moléculas para el tratamiento junto con la heterogenia de la enfermedad pone en reto al facultativo a la hora de adecuar el plan de actuación en cada paciente. Si se lograra hacer un plan de tratamiento personalizado en vez de seguir guías, no solo sería importante dar con el medicamento idóneo para cada individuo; sino conocer qué dosis necesita y durante cuánto tiempo. Sumado al marcador ideal se debería de encontrar también el medicamento ideal: aquel que fuera efectivo, seguro, con los menores efectos secundarios posibles, de administración sencilla, accesible y económico, así como que se pudiera administrar a largo plazo, ya que la enfermedad es crónica, sin que perdiera eficacia y seguridad. A lo mejor, con la evolución de la tecnología, la inteligencia artificial será capaz de orientar, en función del patrón histológico precoz, los marcadores e información de la historia clínica, de cuál sería el fármaco del que se beneficiaría más cada paciente, individualizando la atención y el tratamiento y logrando así mayor éxito en cuanto a remisión y curación.

A todo ello, para conseguir el éxito en el tratamiento y resolución de una patología es necesario tener presentes las opiniones de los pacientes que las sufren. Los IBDQ antes analizados, así como los PROs deben de ser tenidos en cuenta para elaborar estrategias que verdaderamente, si no son capaces de curar al paciente, por lo menos puedan combatir contra los principales síntomas que empeoran su calidad de vida. Ha sido descrito que un 75% de los enfermos presenta, o ha presentado a lo largo de la evolución de la enfermedad, síntomas depresivos secundarios a la incertidumbre que les genera la posible aparición de brotes, o la incomodidad de un tránsito intestinal acelerado. Además, no solo se centra la sintomatología en la esfera gastro-intestinal, sino que la fatiga y las manifestaciones extraintestinales limitan mucho el día a día de los pacientes. Por todo ello, los cuestionarios deben seguir siendo la manera de que los pacientes puedan dar voz a sus necesidades, aunque, en la práctica real, su utilidad sea limitada.

Se ha realizado una exposición de las terapias biológicas emergentes en la actualidad, aquellas que están dando un giro importante al tratamiento de las enfermedades inflamatorias. Sin embargo, visto que no todos los pacientes son respondedores, junto con el alto coste de éstas pone de manifiesto el largo camino que queda aún por recorrer en esta esfera. Además, a pesar de su valor prometedor, el hecho de que todavía no se hayan instaurado tanto en la práctica clínica diaria, siendo de elección aún los fármacos originales incluidos en los protocolos, hace pensar que, por el momento, la estrategia inicial seguirá siendo la misma.

Por todo ello, el auge en la incidencia de la enfermedad en los últimos años sugiere que el número de afectados siga aumentando, por lo que es necesario incentivar la investigación en este ámbito. El objetivo final ha de ser conseguir la normalización de la calidad de vida de los pacientes a partir de la resolución de la inflamación histológica y de los síntomas. Por eso, es de gran importancia considerar los puntos de vista y las opiniones de los pacientes para adecuarse a sus necesidades y que ello sea la principal finalidad de la terapia.

6 CONCLUSIONES

- En condiciones normales la homeostasis con la microbiota intestinal se consigue gracias a la tolerancia inmunológica del sistema inmune y a la integridad de la estructura de la mucosa que impide el paso de productos bacterianos desde la luz intestinal.

- A pesar de que su origen es aún incierto, la suma de un sistema inmune alterado, junto con factores microbianos, ambientales y genéticos generan un ambiente inflamatorio propio de la enfermedad inflamatoria intestinal. Como resultado se altera la barrera epitelial, con disrupción de la estructura de la mucosa e infiltración neutrofílica de la lámina propia y submucosa.

- La afectación histológica divide la EII en: enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa o colitis indeterminada. Así como la enfermedad de Crohn se caracteriza por ser parcheada, transmural y con predilección de afectación de la región íleo-cólica; la colitis ulcerosa es continua desde el recto y se limita a la mucosa. Además, la enfermedad de Crohn presenta granulomas transmurales, metaplasia de glándulas pilóricas e hipertrofia de la muscular; mientras que, la colitis ulcerosa, se caracteriza por microabscesos crípticos abundantes y metaplasia de las células de Paneth.

- Las diferencias histológicas se traducen en manifestaciones clínicas diversas. Así como la enfermedad de Crohn se caracteriza por dolor abdominal, pérdida de peso y diarrea; en la colitis ulcerosa son más frecuentes la rectorragia y los síntomas rectales, como tenesmo, urgencia o incontinencia. Al ser la EC de carácter transmural, la estenosis y los síntomas obstructivos presentan mayor relevancia; mientras que, en la CU, el riesgo de megacolon tóxico y de perforación es mayor. Los cambios histológicos varían en función de la fase activa o inactiva de la enfermedad, y en función del carácter agudo o crónico de ésta. A pesar de que la razón fisiopatológica aún no sea muy bien conocida, el ambiente inflamatorio no se limita al tracto intestinal, sino que también se ven

afectados otros órganos, siendo por tanto considerada una enfermedad multisistémica. Los órganos extraintestinales más afectados son las articulaciones, la piel y los ojos, que tanto en la fase activa de la enfermedad como independientemente de esta generan manifestaciones clínicas que limitan aún más la calidad de vida de los pacientes.

- En el abordaje de esta patología está disponible tanto el tratamiento médico como el quirúrgico. Es imprescindible una correcta categorización de la actividad y del patrón de la enfermedad debido a que, para cada fase de la enfermedad, los algoritmos de tratamiento varían. Entre los fármacos de primera elección para inducir la remisión están los corticoides, los aminosalicilatos (Mesalazina), la Ciclosporina y el Metotrexate. Los aminosalicilatos, Metotrexate y Azatioprina tienen resultados muy alentadores en el mantenimiento de la remisión a largo plazo. En cuanto a la cirugía, sigue siendo curativa en muchos casos de colitis ulcerosa, pero cada vez más se intenta evitar la indicación de ésta ya que produce limitaciones en la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, en muchos casos de refractariedad al tratamiento y de complicaciones no queda otra opción que llevarla a cabo.

- La sobreactivación de la vía de la Th1 por parte de las citocinas IL-12 e IL-23 conduce al aumento de los factores proinflamatorios TNFa e IFNy. Diversos estudios (como el ACT1, ACT2, CYSIF o ACCENT) evidencian que la inhibición de estas citocinas con anticuerpos monoclonales o agentes de molécula pequeña presentan una eficacia equivalente a la ciclosporina. Sin embargo, se espera un avance prometedor en los próximos años. El Infliximab, Adalimumab, Vedolizumab, Natalizumab y Ustekinumab se usan en el tratamiento de ambas patologías; estando reservado el Golimumab para CU y el Certolizumab para EC. No se dispone de datos de ensayos clínicos comparativos directos entre ellos, por lo que, debido a que la posología y la vía de administración es diferente, la elección del fármaco es individualizada.

- Los objetivos terapéuticos ya no se basan en la clínica de los pacientes, sino en mediciones objetivas a partir de la endoscopia y en marcadores serológicos y fecales que puedan traducir la actividad incluso en casos asintomáticos. Los niveles de PCR y de calprotectina fecal, así como los niveles sanguíneos de fármaco anti-TNF y de anticuerpos anti-fármaco permiten monitorizar la actividad inflamatoria.

- El uso de formularios (como el IBDQ) permite dar voz a los pacientes, de manera que se conocen sus sentimientos y opiniones con el objetivo de poder adecuar la terapia a sus condiciones y necesidades, optimizando así la adherencia y el uso de los recursos sanitarios. Los pacientes cuentan con el apoyo de muchas asociaciones que les ayudan con el manejo de la enfermedad.

- Son muchos los campos de investigación abiertos para encontrar la causa de la enfermedad y así poder dar con un tratamiento curativo. Recientemente, el estudio "*The Heterochromatin protein 1 is a regulator in RNA splicing precision deficient in ulcerative colitis*" ha demostrado que inactivaciones de la HP1γ podrían suponer también mecanismos favorecedores de la inflamación intestinal. El futuro de la enfermedad es incierto; mientras tanto, se seguirá trabajando en el control del mantenimiento de la remisión, y en la búsqueda de biomarcadores eficaces que permitan realizar una atención médica más precoz y personalizada.

7 BIBLIOGRAFÍA

1. Silva, F., Gatica, T., Pavez, C. Etiología y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Med Clin Condes. 2019; 30 (4): 262-72.
2. García-Porrero, J.A., Hurlé, J.M. Anatomía Humana. 1ª ed. Interamericana. Mcgraw-Hill; 2005.
3. Chang, J.T. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. New England Journal of Medicine. 2020;383 (27): 2652-64.
4. Carrasco-Avino, G. Histología en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Rev Med Clin Condes. 2019; 30 (4): 283-98.
5. Kellermann, L., Riis, L.B. A close view on histopathological changes in inflammatory bowel disease, a narrative review. Digestive Medicine Research. 2021; 4:3-3.
6. Kumar, V., Abbas, A., Fausto, N., Aster, J. Robbins y Cotran. Patología Estructural y Funcional. 8ª ed. Elsevier; 2010.
7. Kumar, V., Cotran, R., Robbins, S. Patología Humana. 7ª ed. Elsevier; 2004.
8. Park SC, Jeen YT. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2018; 24: 1868-80.
9. Gompertz, M., Sedano, R. Manifestaciones clínicas y endoscópicas en enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Med Clin Condes. 2019; 30 (4): 273-82.
10. Sambuelli, A.M., Negreira, S., Gil A, Goncalves, S., Chavero, P., Tirado, P., et al. Manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal. Revisión y algoritmos de tratamiento. Sociedad gastroenterológica latinoamericana. 2019; Vol. 49: Supl. Nº2.
11. Monrroy, H., Ibáñez, P. Clasificación de la gravedad de la enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroentereología Latinoamericana. 2013; Vol. 24 (2): 85-90.
12. Téllez C. Manual aparato digestivo y cirugía digestiva. Curso intensivo MIR Asturias; 2022.
13. Unitat d'Atenció Crohn-colitis. Síntomas Enfermedad Inflamatoria Intestinal [Internet] 2014 [citado 26 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://www.ua-cc.org/es/informacion-general-sintomas
14. Luzoro, A., Sabat, P., Guzmán, L., Frias, F. Manifestaciones extraintestinales de enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Med Clin Condes. 2019; 30 (4): 305-14.
15. Sommerfleck, F.A., Schneeberger, E.E., Suarez-Lissi, M.A., Chiardola, F., Sambuelli, A., Marconi, O., et al. Manifestaciones reumatológicas y sistémicas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Argent Reumatol. 2014; 25 (2): 36-9.
16. Rogler, G., Singh, A., Kavanaugh, A., Rubin, D.T. Manifestaciones extraintestinales de la enfermedad inflamatoria intestinal: conceptos, tratamiento e implicaciones actuales para el manejo de la enfermedad. Gastroenterology and hepatology [Internet] 2021 [consultado en 2022]. Vol 161(4):1118-1132. Disponible en: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.07.042
17. León, AJ, Garrote JA, Arranz, E. Citocinas en la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. Med Clin (Barc). 2006; 127(4):16-28.
18. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. Lancet. 2017; 389 (10080): 1756-70.
19. Magro, F., Langner, C., Driessen, A., Ensari, A., Geboes, K., Mantzaris, G.J., et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. Journal of Crohns and Colitis. 2013; 7(10):827-51.

20. Greuter, T., Vavricka, S.R. Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease: epidemiology, genetics, and pathogenesis. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2019;13(4):307-17.
21. Lamb, C.A., Kennedy, N.A., Raine, T., Hendy, P.A., Smith, P.J., Limdi, J.K., et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut. NLM. 2019; Vol. 68:1-106.
22. Walfish, A., Ching-Companioni, R. Fármacos para la enfermedad inflamatoria intestinal. MSD manual. 2022.
23. Rodriguez, R. Vademecum. 6.ª ed. MacGraw Hills; 2021; Vol 1 (10).
24. Martínez Gutiérrez, R., Blanco Paniagua, M. Actualización en la terapéutica de la enfermedad inflamatoria intestinal. Asociación Española de Enfermería y salud. 2021.
25. Gisbert, J.P., González-Lama, Y., Maté, J. Monitorización de la tiopurina metiltransferasa y de los metabolitos tiopurínicos para optimizar el tratamiento con azatioprina en la enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterol Hepatol. 2006; 29(9):568-83.
26. Siegmund, B., Danese, S., Peyrin-Biroulet, L., Sandborn, W., Panaccione, R., Domènech, E., et al. Tumour necrosis factor inhibitors in inflammatory bowel disease: the story continues. Ther Adv Gastroenterol. 2021; Vol 14: 1-22.
27. Janssen Biologics. Ficha técnica Remicade.
28. Ibáñez, P., Quera, R., Lubascher, J., Figueroa, C., Pizarro, G., Kronberg, U., et al. Algoritmos de tratamiento de la enfermedad de Crohn desde una experiencia local. Rev Med Clin Condes. 2018; 29(6):663-77.
29. Dal Buono, A., Gabbiadini, R., Alfarone, L., Solitano, V., Repici, A., Vetrano, S., Spinelli, A., Armuzzi, A. Sphingosine 1-Phosphate Modulation in Inflammatory Bowel Diseases: Keeping Lymphocytes Out of the Intestine. Biomedicines 2022; 10: 1735. https://doi.org/10.3390/ biomedicines10071735
30. Mesonero Gismero, F. Trasplante de microbiota fecal en EII [internet] 2020 [consultado en 2023]. Farmacosalud. Disponible en: https://farmacosalud.com/trasplante-de-microbiota-fecal-en-eii/
31. Chaparro, M., Gisbert, J.P. New molecules in the treatment of inflammatory bowel disease. Gastroenterologia y Hepatologia. 2016; Vol 39: 411-23.
32. Linares, M.E., Fuxman, C., Bellicoso, M. Update on the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. Acta Gastroenterol Latinoam. 2022; 52(3):322-33.
33. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet. 2018; 390 (10114): 2769-78.
34. Cerna-Cardona, J., Peláez-Luna, M., Casillas-Guzmán, G.B., Sánchez-Chávez, X., Casanova-Lara, A.I., Espino-Cortés, H., et al. Guía de endoscopia en enfermedad inflamatoria intestinal. Revista Endoscopia. 2021; 33(1).
35. Egea Valenzuela, J., Antón Ródenas, G., Sánchez Martínez, A. Marcadores de actividad en la enfermedad inflamatoria intestinal. Med Clin (Barc). 2019; 152(8):310-316.
36. Luque Carmona, A., García Ortiz, J., Lucena Valera, A., Trigo Salado, C., Herrera Justiniano, J., Leo Carnerero, E. Factores de riesgo de recidiva clínica y retratamiento tras la suspensión de la terapia anti-TNF por curación mucosa en enfermedad inflamatoria intestinal. Gastroenterol Hepatol. 2020; 43:145.

37. Hemperly, A., Vande Casteele, N. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Infliximab in the Treatment of Inflammatory Bowel Disease. Clin Pharmacokint. 2018; 57(8):929-42.
38. Cui, G., Fan, Q., Li, Z., Goll, R., Florholmen, J. Evaluation of anti-TNF therapeutic response in patients with inflammatory bowel disease: Current and novel biomarkers. EBioMedicine. 2021;66.
39. da Rio L, Spadaccini M, Parigi TL, Gabbiadini R, Dal Buono A, Busacca A, et al. Artificial intelligence and inflammatory bowel disease: Where are we going? World J Gastroenterol. 2021; 29(3):508-20.
40. Masachs, M., Casellas, F., Malagelada, J.R. Traducción, adaptación y validación al español del cuestionario de calidad de vida de 32 ítems (IBDQ-32) de la enfermedad inflamatoria intestinal. Rev Esp Enferm Dig. 2007; Vol 99 (9):511-519.
41. Yarlas, A., Maher, S., Bayliss, M., Lovley, A., Cappelleri, J.C., Bushmakin, A.G., et al. The Inflammatory Bowel Disease Questionnaire in Randomized Controlled Trials of Treatment for Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. J Patient Cent Res Rev. 2020; 7(2):189-205.
42. Christensen, K.R., Ainsworth, M.A., Skougaard, M., Steenholdt, C., Buhl, S., Brynskov, J., et al. Identifying and understanding disease burden in patients with inflammatory bowel disease. BMJ Open Gastro. 2022;9(1).
43. ACCU España. Confederación ACCU [Internet]. Disponible en: https://accuesp.com/
44. Mata-Garrido, J., Xiang, Y., Chang-Marchand, Y., Reisacher, C., Ageron, E., Guerrera, I.C., et al. The Heterochromatin protein 1 is a regulator in RNA splicing precision deficient in ulcerative colitis. Nat Commun. 2022;13(1).
45. Barreiro de Acosta, M., Carmona Campos, A., Carpio López, D., Crespo Suárez, B., Diz-Lois Palomares, M.T., Echarri Piudo, A., et al. Colitis ulcerosa: nuevos retos, nuevos tratamientos. 1.ª ed. Madrid: Aula Médica; 2020.