

Mesa Redonda: Manejo del niño con diarrea crónica

Tema: Enfermedad inflamatoria intestinal: límites del tratamiento médico

Autor: Dra. Mónica Contreras

Fecha: viernes 10 de agosto

Definición:

Las enfermedades inflamatorias intestinales (EI) son enfermedades crónicas y recidivantes del tubo digestivo de etiología aún desconocida que tienen un sustrato anatómico inflamatorio.

Existen dos entidades bien definidas, la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). En la colitis ulcerosa la inflamación está confinada a la capa mucosa del recto y se extiende hacia proximal afectando en forma continua y simétrica la mucosa del colon. La Enfermedad de Crohn se caracteriza por inflamación transmural pudiendo afectar cualquier parte del tubo digestivo desde la boca al ano en forma segmentaria y discontinua.

Ambas enfermedades presentan en su evolución períodos de remisión seguidos por otros de actividad, siendo muchas veces de curso impredecible y con una alta morbilidad.

Epidemiología:

Si bien la mayor incidencia se observa en la 2da. y 3era. década de la vida, el 25% -30% de los pacientes con EC y el 20% de los pacientes con CU son diagnosticados en la edad pediátrica. La verdadera incidencia mundial de EI en pediatría no se conoce.

Hay un aumento en la incidencia sobre todo en la EC en las últimas décadas

Un estudio retrospectivo y prospectivo de Australia, Europa y EEUU evaluó la incidencia por 100.000 niños por año en las últimas 3 décadas observando un aumento del 0,1 al 4,6 para la EC y del 0,5 al 3,2 para la CU.

Etiopatogenia:

Se postula que la etiopatogenia de la EI sería el resultado de fenómenos inmunológicos gatillados por uno o más factores del medio ambiente intestinal, probablemente componentes bacterianos de la flora intestinal habitual en un individuo genéticamente predisulado.

Células activadas del sistema inmune están presentes en el intersticio de ambas entidades.. Hay fuertes evidencias que ambas enfermedades están caracterizadas por distintas respuestas inmunes sugiriendo que distintos subgrupos de células T pueden estar involucrados. En la enfermedad de Crohn existe un aumento de la secreción de citokinas como IL2, Interferón γ, TNF e IL12, constituyendo un patrón TH1 de respuesta inmune. En contraste con la colitis ulcerosa las células T de la lámina propia segregan cantidades mayores de IL5 y posiblemente de IL13 y hay un aumento de la producción de IgG 1 por las células B sugiriendo un patrón TH2 de respuesta.

Estas citokinas facilitan el reclutamiento y la migración de neutrófilos a través de la superficie mucosa produciendo prostaglandinas y leucotrienos perpetuando la inflamación.

El diagnóstico de las EI se sustenta en 5 elementos: CLINICA, LABORATORIO, ENDOSCOPIA, HISTOLOGIA y ESTUDIO POR IMÁGENES . Cada uno tiene su valor, siendo complementarios.

COLITIS ULCEROSA

1) CLINICA:

Se debe sospechar CU en todo paciente con **diarrea sanguinolenta de 4 ó más semanas de duración** ó **diarrea sanguinolenta recurrente (2 ó más episodios en 6 meses)**. Por lo general las deposiciones son de poco volumen, líquidas, frecuentes, con sangrado leve ó severo, con ó sin coágulos, pudiendo acompañarse ó no de los siguientes síntomas: pujos, tenesmo, urgencia defecatoria, **depósitos nocturnos**.

A diferencia de la población adulta, en Pediatría es frecuente el **dolor abdominal**.

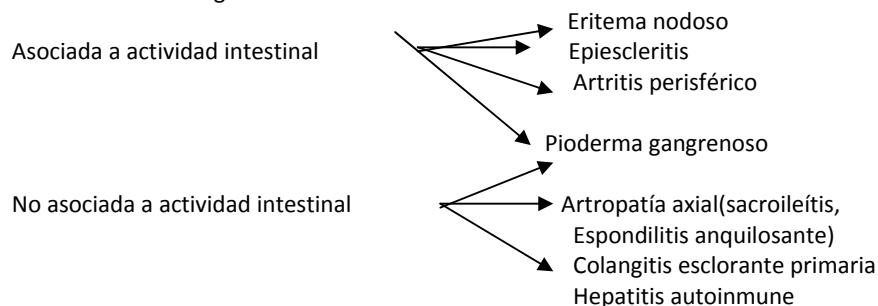
En cuanto al aspecto nutricional, éste puede no estar afectado o presentarse como una desnutrición aguda.

Si hablamos de la **severidad** del cuadro clínico, en aproximadamente un 40 – 50 % se presenta como una **forma leve**, con 4 ó menos deposiciones por día, sin síntomas sistémicos; un 30 % se comporta como una **forma moderada - severa**, con 4 ó más deposiciones por día, mayor sangrado, descenso de peso, con síntomas sistémicos. Aproximadamente un 10 – 15 % presenta una **forma aguda, fulminante**: se presentan tóxicos, febres, con dolor abdominal, más de 6-8 deposiciones por día, con sangrado abundante.; como complicación puede observarse megacolon tóxico.

Al examen físico, este puede ser absolutamente normal; ó , según la gravedad del caso, encontrarse: palidez, taquicardia, fiebre, dolor abdominal, hasta un aspecto tóxico.

La CU puede acompañarse de **manifestaciones extradigestivas**, las cuales pueden diagnosticarse previo, durante o posterior al diagnóstico de CU; se observa en 25 – 40% de los pacientes.

Las mismas se clasifican según:



2) LABORATORIO

Cuando se sospecha CU, el primer objetivo es descartar otras enfermedades (**diagnósticos diferenciales**) con sintomatología similar.

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

- Infecciosas: Bacteriana: *Campylobacter*
Salmonella
Shigella
Yersinia
Clostridium difficile
Tuberculosis

Parasitaria: Ameba

- Gastroenterocolitis eosinofílica
- Vasculitis
- Inmunodeficiencias (ej, Enfermedad Granulomatosa Crónica)
- Colitis alérgica
- Hiperplasia nodular linfoidea
- HIV

No debe olvidarse que una CU puede debutar con una diarrea infecciosa aguda, por lo cual es importante el seguimiento posterior del paciente. Así mismo, con el diagnóstico ya hecho de CU, ante cada recaída clínica primero deben descartar causas infecciosas .

El laboratorio debe incluir:

- Coprocultivo, parasitológico en materia fecal, toxina para Clostridium difficile
- Hemograma (**anemia, leucocitosis en colitis severas, hiperplaquetosis**)
- Reactantes de fase aguda (**eritrosedimentación acelerada, PCR cuantitativa elevada**)
- Proteinograma completo (**hipoalbuminemia; hipergammaglobulinemia**, aumentada por la misma enfermedad ó por compromiso hepático) (no olvidar en caso de hipergammaglobulinemia solicitar HIV como diagnóstico diferencial)
- Hepatograma (A- transaminasas elevadas por: 1) actividad de la enfermedad, se normalizan al mejorar la actividad intestinal; 2) patología hepática, como Hepatitis autoinmune; 3) por medicación ; B- colestasis, pensando en Colangitis esclerosante primaria)
- Serología: pANCA positivo y ASCA negativo: sensibilidad 57%, especificidad 97%
- Según la gravedad del cuadro se debe incluir: ionograma (hipokalemia e hiponatremia en colitis severas), medio interno (acidosis metabólica), función renal

Es importante marcar que frecuentemente se observa una **disociación entre la clínica y el laboratorio**: un laboratorio normal no descarta el diagnóstico de CU.

2) ENDOSCOPÍA

En un paciente con clínica y/o laboratorio compatible con CU, una vez excluidas las causas infecciosas, **no debe posponerse** la realización de una **Endoscopía Digestiva**. Durante la Endoscopía Digestiva Alta y Baja , **SIEMPRE** deben tomarse biopsia de duodeno, antro y esófago e ileon terminal(para diagnósticos diferenciales ej, Enf. de Crohn, tuberculosis intestinal) y colon en forma escalonada.

En la colonoscopia se evidencia:

- Compromiso continuo de la mucosa, que se inicia en recto y se extiende proximalmente .A diferencia de la población adulta, el compromiso es frecuentemente **pancolónico** en aproximadamente un 80% de los pacientes y de **mayor severidad** .
- se puede observar: **pérdida de patrón vascular, edema, eritema, friabilidad, úlceras superficiales cubiertas de fibrina, sin mucosa interpuesta sana y en casos severos, sangrado espontáneo**.

Es así como la Endoscopía nos permite establecer:

- a) **Severidad:** leve, moderada ó severa
- b) **Extensión :** Proctitis: compromiso rectal
Colitis izquierda: hasta ángulo esplénico
Pancolitis: más allá del ángulo esplénico

De acuerdo a estos parámetros se establecerá la conducta terapéutica y el pronóstico.

3) HISTOLOGÍA

Las características histológicas son:

- Signos de cronicidad: distorsión críptica, bifurcación críptica, atrofia de la criptas, depleción mucípara, linfoplasmocitosis basal
- Signos de actividad: criptitis, perirectitis, abscesos crípticos (se clasifica en leve, moderada o severa)

4) ESTUDIO POR IMÁGENES

Rx directa de abdomen : ante sospecha de megacolon tóxico (dilatación colónica > 6 cm de diámetro)
Ecografía abdominal (ej, dilatación de vía biliar en las manifestaciones extraintestinales)

Colon por enema: actualmente poco solicitado .

ENFERMEDAD DE CROHN

1) CLINICA

Los pediatras debemos pensar en EC en todo grupo etario y aun en edades tempranas ya que estan descriptas en menores de 1 año.

El diagnostico se basa en criterios clinicos positivos (clinica compatible) y criterios de exclusion (diagnosticos diferenciales. que deben descartarse).

Con respecto a las manifestaciones clinicas en la EC la forma clásica de presentacion es **el dolor abdominal, diarrea crónica y desnutrición**. El dolor abdominal puede ser:, periumbilical o generalizado, localizado en FID o dependiendo del sitio de lesión .

Pueden incluso tener deposiciones normales, o cuando la enfermedad afecta al colon (colitis de crohn)se presentan con deposiciones con moco y sangre siendo en muchos casos difícil de diferenciarla de la CU. Cuando la afectación se localiza en intestino delgado(ileon terminal)las deposiciones son esteatorreicas.

Los pacientes pueden presentarse con desnutrición aguda pero es mas frecuente observar pacientes con desnutrición cronica y retraso del crecimiento.

Algunos modos de presentacion merecen ser tenidos en cuenta porque se suelen asociar con errores y/o retraso en el diagnostico:

1) En la enfermedad de Crohn la **anorexia** y la perdida de peso es mas marcada que en la CU debido a la intervencion de las citoquinas proinflamatorias (tnf α)por lo que el diagnostico diferencial con la anorexia nerviosa se debe realizar.

2) la enfermedad de Crohn puede presentarse bajo la forma de **baja talla**.El retraso de crecimiento y maduracion sexual pueden preceder en años a la aparicion de los sintomas intestinales y dominar el cuadro clinico,a diferencia de los pacientes con CU en donde el comienzo menos insidioso y la presencia de sangre motiva la consulta mas precozmente.El mayor impacto sobre el crecimiento y el estado nutricional se produce cuando la enfermedad se desarrolla al principio de la adolescencia puesto que en esta etapa tiene lugar normalmente una rapida acumulación de la masa magra.

3) **patología perianal exclusiva** (abscesos y fistulas perianales, fisuras cronicas), por lo cual siempre se debe incluir en el examen clinico la **exploracion del perine**.

4) manifestaciones extra-intestinales: siendo la oligoartritis de grandes articulaciones la mas frecuentemente asociada a la EC,, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante, eritema nodoso, pioderma gangrenoso)

5) **Síndrome de fosa iliaca derecha**: palpacion en la FID de una masa alargada, consistente y dolorosa que corresponde al ileon terminal engrosado por la inflamación transmural.

6) los sintomas muchas veces son proteiformes(**síndrome febril prolongado, aftas recurrentes**) por lo que se debe pensar en EC y estar alertas para derivar al especialista con un diagnostico presuntivo aun con pocos datos clinicos.

Ante todo paciente con diarrea cronica con o sin sangre se deben descartar causas infecciosas en primer lugar

Recordar que una causa infecciosa puede iniciar o reactivar una EI por lo cual un cultivo positivo para algun germen no excluiria el diagnostico de EI ante una fuerte sospecha.

El diagnostico diferencial clasico de la EC es con el lifoma intestinal y la tuberculosis intestinal.Cuando la enfermedad esta confinada al colon se debe hacer el diagnostico diferencial con la colitis ulcerosa.

METODOLOGIA DIAGNOSTICA ANTE LA SOSPECHA DE EC

- 1) **Laboratorio** No existe ninguna prueba o conjunto de pruebas de laboratorio que confirme específicamente el diagnostico de EI.

Hemograma (**anemia, hiperplaquetosis**) Proteinograma(**hipoalbuminemia e hipergamaglobulinemia**) Eritrosedimentacion acelerada PCR aumentada.
Hepatograma con ygt (para detectar compromiso extraintestinal)
Copro-parasitologico, Van de Kamer, Clearance α 1 antitripsina
Marcadores serologicos
ASCA+ / pANCA - : especificidad 95-97% sensibilidad 57%

Ante un paciente con clinica y laboratorio compatible se debe derivar al especialista para:

- A) -Confirmar el diagnostico.
- B)- Evaluar la extensión
- C)- Establecer la gravedad
- D)- Considerar posibles complicaciones

Videosofagogastroduodenoscopia y videocolonoscopia con ileoscopia con toma de biopsias multiples y estudio anatomicopatologico

Endoscopia:

Videosofagogastroduodenoscopia y videocolonoscopia con ileoscopia con toma de biopsias multiples y estudio anatomicopatologico

A diferencia de la distribución continua de las lesiones en la Colitis ulcerosa, la Enfermedad de Crohn se caracteriza por ser **segmentaria y asimetrica** con áreas de mucosa sana a lo largo del tracto intestinal; Las lesiones ulceradas de bordes bien delimitados de mas de 1 cm. de diámetro, con aspecto en sacabocado son muy sugestivas de EC. Asimismo suelen aparecer ulceraciones **longitudinales,serpiginosas**. Frecuentemente la mucosa entre las ulceras se halla respetada y junto con el edema e inflamación de la submucosa dan a la superficie el característico aspecto en **empedrado y presencia de pseudopolipos**. Las ulceraciones en la enfermedad más avanzada evolucionan creciendo en profundidad penetrando en la pared intestinal (**ulceras fisurarias**). Por compromiso transmural y fibrosis es posible encontrar estrechez de la luz intestinal (**estenosis**). En las formas menos graves se pueden apreciar pequeñas **ulceras aftoides** rodeadas de halo eritematoso y que no sobrepasan los 2 mm.

La ileoscopia canulando la valvula ileocecal es de utilidad para establecer el compromiso del ileon terminal pudiendo encontrar las lesiones antes citadas.

Dado que puede estar afectado cualquier parte del tubo digestivo la videoendoscopia alta con toma de biopsias sistematicas permite diagnosticar afectación del tracto gastrointestinal superior en aproximadamente el 10 % aun en ausencia de lesiones macroscópicas. las lesiones mas frecuentes son el eritema, las ulceras superficiales y aftoides. La gastritis antral focal en ausencia de helicobacter pylori es relevante(70% EC)

Histología:

El hallazgo histológico que constituye el criterio diagnostico para la EC es la presencia de granulomas no caseificados aunque se hallan en un 10-30 % de las biopsias endoscópicas y en el 50-60% de las piezas de resección.

La presencia de inflamación linfoplasmocitaria transmural , ulceraciones y agregados linfoides basales sin centro germinal son altamente sugestivos de EC.

La relativa preservación de las criptas o la distribución segmentaria de atrofia y distorsión de las mismas junto a inflamación focal o parcheada con preservación de la mucina en el epitelio son datos histológicos compatibles con EC.

Diagnóstico por imágenes

Transito de intestino delgado (con o sin enteroclisis)

Los signos que pueden observarse son las **ulceras aftoides** (erosiones superficiales observadas como colecciones puntiformes de bario rodeadas por un halo de edema.) en la fase mas precoz de la enfermedad

Engrosamiento de los pliegues de la mucosa

Aspecto de empedrado correspondiente a ulceraciones lineales entre islotes de mucosa edematosas entre ellos

Las **ulceras longitudinales** y ulceras mas profundas que se proyectan como espículas de bario mas alla del contorno de la mucosa dentro de la pared intestinal engrosada

A veces pueden extenderse mas alla de la pared formando **fistulas**. El sitio mas frecuente de las fistulas es la región ileocecal.y pueden ser fistulas interasas,enterocutaneas o hacia órganos vecinos(ejvesical,)

Estrechamiento luminal(signo de la cuerda) es debido a edema submucoso con o sin infiltración grasa del mesenterio produciendo la **separación de asas intestinales**

La verdadera **estenosis** fibrosa afecta generalmente a un segmento corto y se asocia con **dilatación** del intestino proximal.

TAC con contraste oral, rectal y endovenoso se indica para evaluar las **complicaciones de la EC** como abcesos abdominales, retroperitoneales,fistulas y estenosis.

Ecografía abdominal es un método de gran utilidad en la valoración de los pacientes con EC pues permite objetivar las alteraciones del grosor de la pared intestinal y los cambios en el flujo sanguíneo (ecografía doppler)

Valoración de la vía biliar extrahepática en pacientes con sospecha de colangitis esclerosante .De ser patológica se debería realizar colangio resonancia para su confirmación.

Ecografía endoanal es la mejor técnica en los pacientes que presenten compromiso perianal ya que permite evaluar la presencia de abcesos, trayectos fistulosos y la integridad esfinteriana.Como método complementario a esta la

Resonancia magnética nuclear de pelvis delimita con mayor nitidez que la TAC los planos grasos y musculares en la evaluación de las complicaciones sépticas de la enfermedad perianal.

Capsula endoscópica permite evaluar la mucosa del intestino delgado mas allá del ángulo de Treitz con una especificidad mayor que la del TID. El inconveniente es la imposibilidad de tomar biopsias.

Con los datos clínicos, de laboratorio y métodos complementarios podemos establecer

- 1)grado de actividad
- 2)la localización
- 3)el comportamiento de la EC

El **índice de actividad** que utilizamos para la EC es el **PCDAI** (Pediatric Crohn Disease Activity index)

Considera varios parámetros clínicos, de laboratorio y de crecimiento con puntaje para cada uno de los ítems

Según este índice se clasifica como

Inactiva 0 - 10

Leve- Moderada 10 - 30

Moderada - Severa > 30

Localización

Ileocolonica (la mas frecuente)

Colónica
Ileal/ileocecal
Extensa con compromiso del tracto gastrointestinal superior.

Comportamiento

Inflamatorio
Estenosante
Fistulizante (considerando la patología perianal como fistulizante)

TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica EII en niños y adolescentes, está orientado a la inducción de la remisión de la actividad inflamatoria, y al mantenimiento de esa remisión, para lograr un crecimiento y desarrollo normal.

Para ello se utilizan agentes farmacológicos, terapia nutricional, apoyo psicológico y, en ciertos casos, tratamiento quirúrgico.

En la elección terapéutica se deben considerar diversos factores relacionados con la medicación a utilizar y con las características del paciente.

Con respecto a la medicación se requiere el conocimiento de la farmacodinamia de la droga utilizada (modo de acción, tiempo de comienzo de la misma y efectos terapéuticos), y de su farmacocinecia (absorción, distribución, metabolismo y excreción).

Las características del paciente incluyen:

- a) edad de comienzo de los síntomas,
- b) diagnóstico: enfermedad de Crohn EC, colitis ulcerosa CU, colitis indeterminada CI,
- c) severidad de la enfermedad inflamatoria (actividad), que se monitorea por scores clínicos,
- d) en CU extensión de la lesión (colon izquierdo, pancolitis etc),
- e) en EC localización (ileocecal, colónica, intestino delgado) y proceso patológico subyacente inflamatorio, obstructivo, presencia de abscesos, fistulas, patología perianal
- f) respuesta a la terapia inicial.
- g) presencia de complicaciones y manifestaciones extraintestinales.

Existen por lo tanto, de acuerdo a las características mencionadas, subgrupos de enfermos que requieren terapias más complejas que las habituales.

La mayoría de los pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica , tienen fases de remisión y recaída durante su enfermedad, siendo los índices de actividad los que permiten determinar si el proceso está en remisión.

En CU el 50% de los pacientes en remisión clínica completa persisten con inflamación endoscópica. Solamente el 5-30% de niños en remisión clínica están en remisión histológica, siendo la histología de valor predictivo para el período de remisión. Esto implica que el tratamiento de la CU se debe continuar hasta que la remisión clínica, endoscópica e histológica sean documentadas.

En cambio en la EC solo el 30 % de los pacientes que están en remisión clínica muestran remisión endoscópica, demostrándose pobre correlación clínica (aún en pacientes asintomáticos) con los hallazgos endoscópicos, por lo que la terapia debe estar monitoreada por parámetros clínicos.

Las alternativas terapéuticas disponibles en la actualidad comprenden:

- 1) Sulfasalazina y nuevos aminosalicilatos
- 2) Corticoides incluyendo budesonide
- 3) Inmunomoduladores no selectivos: azatioprina, 6 mercaptoperina, metrotexate
- 4) Inmunomoduladores semiselectivos: ciclosporina .
- 5) Modificadores de respuesta biológica: a) anticuerpos monoclonales: anti factor de necrosis tumoral α (anti TNF α) y otras drogas anti TNF
- 6) Terapia antibiótica: metronidazol, ciprofloxacina
- 7) Terapia nutricional, como tratamiento primario en EC o como apoyo nutricional en UC.
- 8) Probióticos
- 9) Otras terapias

1) SULFASALAZINA Y NUEVOS AMINOSALICILATOS

La Sulfasalazina (Azulfidine) está formada por la Sulfapiridina con unión azo al ácido-5 aminosalicílico (5-ASA); dicha ligadura es alterada por acción de las bacterias anaeróbicas a nivel del colon para liberar la molécula activa de 5 ASA.

Esta actúa inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos (1-2)

Desafortunadamente del 15-30% de los pacientes presentan efectos colaterales, siendo más serias las reacciones de hipersensibilidad relacionadas a la Sulfapiridina.

La dosis habitual es de 40 a 75 mg/kg/día (máximo 5 gr/día).

Indicaciones: inducción en colitis activa leve y mantenimiento de la remisión en las formas leves y moderadas.

Nuevos agentes antinflamatorios han sido desarrollados para el tratamiento de la EI con menos efectos colaterales, mejor tolerancia y con acción tanto en colon. como en intestino delgado.

El 5-ASA (ácido 5 aminosalicílico) se absorbe fácilmente en intestino delgado, por lo que se requiere la protección de la molécula activa por diferentes coberturas que permitan su transporte y posterior liberación en el sitio de inflamación.

Estos nuevos preparados (mesalazina) logran la liberación distal del 5-ASA por varios mecanismos

a) La olsalazina (Dipentum) y balsalazida constituye el primer mecanismo de liberación de 5 ASA. Se realiza por incorporación de 2 moléculas de 5-ASA, unidas por un puente de nitrógeno que es atacado por las bacterias colónicas. Ejerce su acción sobre el colon distal. Si bien no tiene los efectos adversos de la sulfapiridina, puede dar diarrea en el 15 a 30 % de los casos

..
b) Mecanismos dependientes del pH de la luz intestinal : Los preparados que liberan el 5 ASA en el intestino distal por un mecanismo pH dependiente, difieren según la resina empleada para impedir la absorción yeyunal.

Los que emplean como resina el Eudragit L (Salofalk), que se disuelve con un pH mayor de 6, obtienen una liberación mas proximal que los que emplean Eudragit S,(Asacol) que solo se disuelve con un pH superior a 7.

Esto permite que actúe en ileon y en colon con acción terapéutica tanto en CU como en EC..

c) Por incorporación en su fórmula de micro esferas de liberación lenta .El 5-ASA puede actuar independiente del pH a través de microgránulos recubiertos con etil-celulosa (Pentasa), que gradualmente permite su liberación a través del intestino. Su principal indicación es la EC.

La dosis de 5-ASA en cualquiera de sus formas es de 30 a 60 mg/kg/día (máximo 4 gr por día). Se indica para la inducción del tratamiento de la EC y de la CU leve y moderada, y para el mantenimiento de la remisión y prevención de recaídas en pacientes con enfermedad inactiva.

Pocos efectos colaterales se atribuyen a la administración prolongada del 5 ASA. La mayoría son leves y de índole gastrointestinal, aunque se ha descripto la probabilidad de nefritis intersticial.

Con el advenimiento de las preparaciones de uso local de la mesalazina se obtuvo mayor beneficio terapéutico en la afección distal del colon.

En pediatría es infrecuente la proctitis ulcerosa aislada, (por su evolución rápidamente progresiva), por lo que se utilizan como coadyuvantes de la terapia oral. Preparaciones en enemas o supositorios de 5-ASA indicados habitualmente durante 2 a 6 semanas, son útiles para el tratamiento de la CU distal activa cuando predominan los síntomas colíticos (pujos, tenesmos).

mesalazina de liberación lenta

union azo-carrier

(Pentasa)



mesalazina pH dependiente

(Asacol, Salofalk)



(Sulfasalazina,

mesalazina

Olsalazina)

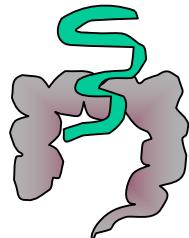


Figura.1 Perfil de liberación de las distintas fórmulas que contienen 5-ASA.

Efectos adversos	aminosalicilatos
generales	Cefalea*, fiebre*
gastrointestinales	Nauseas*, vómitos*, diarrea*
hematológicos	Hemólisis*, deficiencia de folatos*, agranulocitosis*, trombocitopenia*, anemia aplásica*, metahemoglobinemia*
renales	Orina naranja*, nefritis intersticial
dermatológicos	Rash*, caída de cabello, síndrome Stevens-Johnson*

otros	Oligospermia*, pancreatitis aguda*, hepatitis, miocarditis, fibrosis pulmonar
-------	---

*efectos adversos debido al componente sulfonamida de la sulfasalazina

Tabla 1.Efectos adversos de los aminosalicilatos.

2)CORTICOIDES:

A pesar que los regímenes esteroideos clásicos presentan efectos adversos importantes, relacionados con la dosis y duración del tratamiento, su uso es de utilidad en períodos cortos, **para inducir la remisión en la enfermedad activa moderada a severa.**

Tienen acción en la respuesta inflamatoria e inmunológica disminuyendo la producción de citoquinas proinflamatorias, inhibiendo la adherencia a la quimiotaxis y fagocitosis, e interfiriendo con el metabolismo del ácido araquidónico y producción de ecosanoides.

Se administra en forma **oral en las formas moderadas, endovenosa en enfermedad moderada a severa, o como terapia tópica en la colitis distal.**

Por vía oral se utiliza la prednisolona a una dosis de ataque de 1-2 mg /kg/dia (máximo 60 mg diarios) durante 1-2 meses, siguiendo con el descenso paulatino del 25 % de la dosis semanalmente. Alrededor del 70 % de los pacientes mejoran dentro de las 4 semanas. En los pacientes con enfermedad severa se indica hidrocortisona o methylprednisolona inicialmente endovenosa durante 7-10 días, para continuar con la vía oral hasta completar el esquema de tratamiento.

En base a la respuesta terapéutica los pacientes pueden ser clasificados como: **Corticodependientes, Cuando presentan recaídas clínicas en el descenso de los corticoides, o ante la supresión de los mismos.**

Corticorresistentes, Cuando no responden a los corticoides a dosis habituales. En estos casos se indican otras drogas inmunosupresoras.

Nuevos esteroides se han desarrollado con el fin de minimizar los efectos adversos, entre ellos la **budesonida.**

Se trata de un esteroide, con gran afinidad por los receptores glucocorticoides y potente actividad antinflamatoria y bajos efectos adversos. Su potencia tópica se debe a que tiene pobre absorción y un rápido paso metabólico por el hígado. Causa menos supresión adrenocortical que la prednisolona y **actúa fundamentalmente en el ileon distal y ciego por lo que estaría indicado en la (EC) ileocecal.**

La dosis es de 9 mg/dia vía oral y el promedio de remisión es algo menor comparado con los esteroides sistémicos (55% vs.62%). con menores efectos adversos. En pacientes con colitis distal se pueden agregar enemas de budesonide (Entocort).

Está comprobado que los corticoides, incluyendo la budesonida, no son efectivos como terapia de mantenimiento.

Efectos adversos	corticoides
generales	Fascie cushingoide , ganancia de peso, disforia
metabólicos	Supresión adrenocortical, hiperglucemia, hipokalemia
cardiovasculares	Hipertensión, retención hídrica
infecciosos	Infecciones oportunistas, reactivación de tuberculosis
dermatológicos	Acne ,estriás ,hirsutismo

oculares	Cataratas, glaucoma
musculoesqueleticos	Osteoporosis, osteonecrosis avascular, miopatia
nutricionales	Retardo de crecimiento

Tabla 2.Efectos adversos de los corticoides

3)INMUNOSUPRESORES NO SELECTIVOS

AZATIOPRINA y 6- MERCAPTOPURINA

La 6 mercaptopurina (6MP) y su prodroga la azatioprina (AZA) son usadas en la EIIC como drogas inmunosupresoras de primera elección, debido a la familiaridad y experiencia de su uso, a pesar de sus limitaciones, como lo es la demora en el comienzo de la acción inmunosupresora (2-6 meses).

El primer trabajo controlado de (AZA) como terapia coadyuvante a corticoides no encontró beneficios en estados agudos de la enfermedad (15). Estudios posteriores (16-17) demostraron que la (AZA- 6 MP) eran efectivos y posibilitaban discontinuar los esteroides en pacientes dependientes del mismo.

El metabolito final activo es la 6 tioguanina, que se incorpora a los ribonucleótidos, provocando un efecto antiproliferativo sobre los linfocitos mitoticamente activos, inhibiendo la función de linfocitos T citotóxicos y células natural killer.

La dosis de (AZA) es de 2-2,5 mg /kg/ dia mientras que la de (6 MP) es de 1-1,5 mg/kgdia. Se administran por vía oral y solo en la fase de mantenimiento de la EIIC luego de inducir la remisión con corticoides , ciclosporina o infliximab.

Con respecto a los efectos adversos de la (6MP) un trabajo publicado por Present y colab. luego de evaluar 396 pacientes en tratamiento con (6MP), llega a la conclusión que existe un bajo porcentaje de toxicidad.

No se ha reportado en humanos teratogenicidad, lo cual es ventajoso frente a otras drogas inmunosupresoras (metrotexate) con significativa teratogenicidad. Ante la imposibilidad de medir niveles de tioguanina o actividad de la enzima tiopurinametiltransferasa (TPMT) se monitorean los efectos tóxicos con controles de hemograma, amilasemia, lipasemia y hepatograma, semanalmente durante el primer mes de tratamiento, quincenalmente en el segundo y luego mensualmente hasta el 6to mes. A partir de allí los controles de laboratorio son trimestrales.

La medición de 6 TG eritrocitaria mediante cromatografía de alta performance será en un futuro de utilidad, ya que dichos niveles se correlacionan más con la respuesta terapéutica que con la dosis de (6 MP).

La toxicidad y efectividad de la terapia está inversamente correlacionada con la actividad de la enzima (TPMT) la cual inactiva a la (6 MP) por metilación. Conocer el genotipo de (TPMT) o sus niveles enzimáticos sería de utilidad para ajustar la dosis y evaluar la respuesta terapéutica. No está completamente establecido la duración del tratamiento. Una investigación retrospectiva sugiere que no habría mayor beneficio en su uso por más de 4 años, pero esto requiere ser confirmado por nuevos estudios.

Efectos adversos	Azatioprina y 6 mercaptoperina
generales	Nausea, vómitos ,cefalea ,artralgia, fiebre, rush, dolor abdominal
hematológicos	Agranulocitosis, trombocitopenia, macrócitosis
infecciosos	Infecciones oportunistas incluyendo herpes zoster citomegalovirus
hepatobiliarias	Hepatitis colestática, pancreatitis aguda
malignidad	linfoma

Tabla 3.Efectos adversos de los derivados de la tioguanina

METROTAXATE:

El uso de metrotexate se reserva para pacientes con EC que presenten efectos adversos a los derivados de la tioguanina o que no responden a la (6 MP-AZA).

Tiene propiedades antinflamatorias y moduladoras.

La experiencia inicial en trabajos no controlados en pacientes con EII estuvieron basados en la eficacia de esta droga usada en otras patologías inflamatorias (artritis reumatoidea juvenil, asma, psoriasis.)

El conocimiento acerca del uso en niños con EII es limitado. La dosis frecuentemente usada es de 0,5mg/kg/día o 10 mg/ por m² (dosis promedio de 15-25 mg) semanalmente, por vía subcutánea o intramuscular

En contraste con lo que sucede con la indicación en pacientes reumatológicos, la administración parenteral parece ser más segura en pacientes con enfermedad de Crohn en quienes la absorción puede ser defectuosa.

El tiempo de comienzo de acción es algo mas rápido con metrotexate que con los derivados de la tioguanina y al igual de lo que sucede con otros inmunosupresores la suspensión del tratamiento esta asociado con una tasa alta de recaídas.(32)

4) INMUNOSUPRESORES SEMI-SELECTIVOS:

CICLOSPORINA:

Como droga inmunosupresora semiselectiva disminuye la producción de citoquinas y ejerce un efecto antiproliferativo sobre los linfocitos.

Su uso se ha probado en pacientes con EC activa, patología perianal severa, enfermedad fistulosa en trabajos randomizados doble ciego, placebo controlado donde se observó que la respuesta puede ser rápida, pero la eficacia a largo plazo no ha sido probada indicando claramente que no es de utilidad en pacientes con EC si no se asocia luego otro inmunosupresor(AZA-6MP).

En CU moderada a severa resistente a corticoides la dosis de inducción es de 2-4 mg/kg/día endovenosa en infusión continua durante 10-15 días, siendo el objetivo el prevenir o demorar la necesidad de colectomía (%variables de efectividad en las distintas series pediátricas 20-78%). Si bien la respuesta terapéutica es rápida no se observa beneficios a largo plazo .Existe un % bajo de efectividad cuando la droga se administra por vía oral, probablemente porque la biodisponibilidad de la droga en pacientes con EII con diarrea e inflamación mucosa y absorción variable,(menor o incompleta)es diferente a otros grupos de pacientes (transplante renal) incluso con la nueva formulación de microemulsión.

Se debe monitorear los niveles de ciclosporinemia mediante radioinmunoensayo monoclonal.

Niveles en sangre entre 200-400 ng/ml son considerados óptimos.

Efectos adversos	ciclosporina
generales	Nauseas,vomitos,cefaleas
renales	Nefritis intersticial
infecciosos	Infecciones oportunistas incluyendo'pneumocistis carini
neurologicos	Parestesias,miopatia
cardiovascular	hipertension
dermatologicos	Hipertricosis,hipertrofia gingival
hepatologicos	Hepatitis colestática
metabolicos	Hiperkalemia,hipomagnesemia,hiperuricemia
malignidad	linfoma

Tabla 4 .Efectos adversos de la ciclosporina

5) INMUNOMODULADORES DE LA RESPUESTA BIOLOGICA

Anticuerpos monoclonales anti-TNF α (INFLIXIMAB)

Es el primer ejemplo de un modificador de la respuesta biológica .Se trata de un anticuerpo IgG monoclonal químérico que neutraliza el factor de necrosis tumoral (TNF) reduciendo la secreción de citoquinas proinflamatorias: interleuquinas (IL) .Estas son: (IL1) (IL6), interferon (IFN), y moléculas de adhesión intercelular (ICAM-1). La inhibición del (IFN) previene la secreción de matrixmetaloproteinasa enzimas que causan disrupción y ulceración mucosa.

Su uso fue aprobado por la FDA en 1998 y en el Reino Unido en 1999.

Indicado inicialmente en pacientes con EC fistulosa, posteriormente se utilizó en pacientes con enfermedad refractaria a otros inmunosupresores y en los que tenían patología perineal severa

.

El primer trabajo randomizado placebo-control con dosis progresivas de 5, 10, 20 mg/kg de infliximab objetivó buena respuesta en el 65% de los pacientes tratados con anticuerpos monoclonales y 33 % de remisión luego de 8 semanas de una infusión única vs.17% de respuesta y 4% de remisión en pacientes tratados con placebo

La mejor respuesta se logró con dosis de 5 mg/kg /dia .

Dosis repetidas con intervalos de a 4-8 semanas producen remisiones mas prolongadas particularmente en pacientes que inicialmente entraron en remisión

El Infliximab se utiliza en infusión endovenosa continua a pasar en 2- 4 hs., siendo el paciente hospitalizado, ya que está descripto reacciones adversas a la infusión (hipertermia, artralgias, rush, hipertensión, disnea).

La secuencia de tratamiento con Infliximab (Remicade) es 3 dosis a las 0-2-6 semanas .En pacientes en los cuales han fracasado al esquema convencional y fueron respondedores al infliximab se pueden indicar nuevas infusiones cada 8 semanas.durante un año de tratamiento.

Se aconseja la combinación concomitante con otra drogas inmunosupresoras con el fin de evitar, disminuir o demorar la formación de anticuerpos antiquímicos humanos, fenómenos lupus-like y linfomas.

Efectos adversos	Infliximab
generales	Cefalea, náuseas, rush, fiebre
infecciosos	Infecciones tracto respiratorio superior Neumonía, celulitis
gastrointestinales	Síndrome obstructivo
malignidad	Linfoma
inmunológicas	Formación de anticuerpos y fenómenos de hipersensibilidad retardada: mialgia, artralgia Síndrome lupus-like: anti DNA, y cardiolipinas

Tabla 6.Efectos adversos del infliximab

6)ANTIBIÓTICOS:

Considerando el rol potencial de la microflora bacteriana como agentes inductores de la respuesta inmunológica alterada en individuos susceptibles aun existen pocos trabajos controlados sobre el papel de los antibióticos en la terapia de la EI

Tanto el metronidazol como las quinolonas no sólo actuarían modificando la flora bacteriana gram negativa sino también tendrían actividad inmunomoduladora innata

Aunque la terapia primaria con metronidazol no ha mostrado ser efectiva en la fase aguda de la CU, esta droga podría tener beneficio en el mantenimiento de la remisión.

En EC como terapia primaria ha sido superior a placebo y tan eficaz como sulfazalacina en el mantenimiento

Se ha demostrado su eficacia en el tratamiento de enfermedad perianal y fistulosa, solo o asociado a ciprofloxacina

En CU se indican como tratamiento de la pouchitis (inflamación inespecífica del pouch o reservorio en pacientes ya colectomizados con anastomosis ileoanal.) y como terapia coadyuvante en pacientes con CU severa y megacolon tóxico.

Efectos adversos	Metronidazol
gastrointestinales	Anorexia ,nauseas, vomitos,disgeusia
neurologicos	Neuropatía periférica
generales	Efecto disulfiram-like

Tabla 7.Efectos adversos del metronidazol

Efectos adversos	Ciprofloxacina
gastrointestinales	Nauseas,vomitos,colitis pseudomembranosa
generales	Cefaleas,rush
hepatologicos	Elevación de transaminasas
musculoesqueléticos	Ruptura tendinosa espontánea

Tabla 8.Efectos adversos de la ciprofloxacina

7) TERAPIA NUTRICIONAL

En pacientes con EC se ha comprobado la eficacia de la dieta enteral como terapia primaria para inducir la remisión, observándose porcentajes similares de respuesta a la de los corticoides Si bien en un metanálisis realizado se demostró un odds ratio a favor a los corticoides, para inducir la remisión en enfermedad activa , (estudio realizado en adultos), en la población infantil una diferencia importante a tener en cuenta es el impacto que estas enfermedades , principalmente la EC tienen sobre el crecimiento y desarrollo y sobre el desarrollo sexual. De ahí que la alimentación enteral es altamente considerada ya que el uso prolongado de esteroides incrementaría el riesgo sobre el crecimiento además de los efectos cosméticos y sistémicos.

La dieta elemental, oligomérica o polimérica han sido propuestas en forma exclusiva durante 4- 6 semanas .Si bien se prioriza la administración de fórmulas elementales por su mejor absorción, se demostró que no serían imprescindibles y que fórmulas semielementales también son efectivas.

La limitación de la alimentación enteral se debe a varios factores: su costo, la dificultad de algunos pacientes en adherirse a la misma , y a la necesidad de administrarla vía sonda nasogástrica o por gastrostomía percutánea.

8)PROBIÓTICOS

Son organismos microbianos vivos incorporados con alimentos que alteran la flora entérica y tienen un efecto favorable sobre la salud.

Aunque la actividad probiótica ha sido asociada con lactobacilos y bifidobacterias otras cadenas bacterianas no patógenas que incluyen E.Coli , enterococo y organismos no bacterianos tales como *Sacaromyces Boulardii*.

El mecanismo a través del cual las cadenas bacterianas probióticas antagonizan los organismos patógenos gastrointestinales o ejercen sus efectos benéficos en el huesped no han sido totalmente definidos

Es posible que los probióticos promuevan una estimulación no específica del sistema inmune del huesped incluyendo proliferación celular de la actividad fagocítica e incremento de la producción de Ig A secretoria.

Los prebióticos son sustancias que no son hidrolizadas ni absorbidas en el tracto gastrointestinal alto y que sirven como sustrato para un número limitado de bacterias benéficas

Se considera que los carbohidratos no digeribles son los mejores prebióticos (ej: lactulosa) .Actuan incrementando la concentración de bifidobacterias bífidus, y de lactobacilos del colon.

Aun no se dispone de trabajos suficientes sobre el rol de probióticos y prebióticos en EIIC.

Recientemente una publicación documentó la observación de una concentración fecal disminuida de lactobacilos y bifidobacterias en pacientes con pouchitis activa Otro trabajo en EC una concentración disminuida de bifidobacteria fecal en biopsias colónicas

También recientemente se ha investigado también el uso de una nueva preparación probiótica (VSL#3) conteniendo 300 billones/g de un liofilizado de bacterias compuesto por 4 cadenas de lactobacilos (L.casei, L. Plantarum, acidophilus L. Bulgaricus) 3 cadenas de bifidobacterias (B. Longum, B. breve, B. Infantis) y una cadena de streptococo salivarius. Se utilizó en pacientes alérgicos a la mesalazina 6 g /día durante 12 meses .

Se realizó controles de pH fecal y determinaciones microbiológicas observando aumento significativo en la concentración de microorganismos luego de 10 días de iniciado el tratamiento, con reducción del pH fecal. La mayoría de los pacientes (75%) permanecían en remisión.

Posteriormente la eficacia de ésta preparación oral fue evaluada en pacientes con pouchitis como terapia de mantenimiento vs. placebo con buena respuesta (17 pacientes de 20 mantuvieron la remisión después de 9 meses. Todos recayeron luego de 4 meses de suspendido el tratamiento.

CONCLUSIONES

El mayor porcentaje de pacientes con EIIC en actividad responden a la terapia clásica, gran porcentaje de pacientes recaen y la posibilidad de mantener la remisión con la drogas convencionales es limitada y no exenta de efectos adversos.

La mayoría de los nuevos agentes terapéuticos han sido inicialmente valorados en su habilidad para inducir la remisión de la enfermedad., pudiendo documentarse la mejoría clínica., endoscópica, histológica y e inmunohistológica después de la terapia.

Dado que nuevos agentes han sido investigados nuestro mayor desafío será integrarlos en el arsenal terapéutico existente, ya que es sabido que se logran mayores beneficios mediante terapias combinadas en pacientes refractarios al tratamiento convencional.