



ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Novedades en el manejo de la colitis ulcerosa presentadas en la Digestive Disease Week 2011

María Chaparro

Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de la Princesa, Instituto de Investigación Sanitaria Princesa, Madrid, España
Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBEREHD)

PALABRAS CLAVE

Adalimumab;
Azatioprina;
Cáncer colorrectal;
Colectomía;
Colitis ulcerosa;
Displasia;
Infliximab

Resumen En la Digestive Disease Week 2011 se han presentado numerosos trabajos sobre la colitis ulcerosa, muchos de ellos con información relevante para la práctica clínica. Se han identificado factores predictores de la necesidad de colectomía en estos pacientes, así como de las complicaciones asociadas al tratamiento quirúrgico. Además, se han aportado nuevos datos sobre la incidencia de displasia y cáncer colorrectal, así como de la correlación entre la actividad clínica y la endoscópica en los pacientes con colitis ulcerosa. Pero sin duda, la mayor parte de la atención la han centrado los estudios sobre el tratamiento de la enfermedad, evaluando la eficacia de nuevos fármacos en la colitis ulcerosa y proponiendo estrategias para la optimización de los tratamientos clásicos, como los 5-aminosalicilatos, las tiopurinas o los esteroides.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Adalimumab;
Azathioprine;
Colorectal cancer;
Colectomy;
Ulcerative colitis;
Dysplasia;
Infliximab

Advances in the management of ulcerative colitis presented at Digestive Disease Week 2011

Abstract Many studies on ulcerative colitis were presented in Digestive Disease Week 2011, some of which reported important information for clinical practice. Some authors have reported predictive factors of colectomy in these patients, as well as the most frequent complications associated with surgical treatment. Other studies provided new data on the incidence of dysplasia and colorectal cancer, as well as on the correlation between clinical activity and endoscopy in patients with ulcerative colitis. In this congress, special attention was drawn to studies evaluating the effectiveness of new drugs in ulcerative colitis, such as adalimumab, and to studies proposing strategies to optimize the effectiveness of the conventional drugs, such as 5-aminosalicylates, thiopurines or steroids.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La Digestive Disease Week 2011 (DDW) ha incluido numerosas comunicaciones sobre distintos aspectos del manejo de los pacientes con colitis ulcerosa. El objetivo de este artículo es revisar los trabajos que han destacado por su relevancia clínica.

Epidemiología de la colitis ulcerosa

A pesar de los avances en el tratamiento médico de la colitis ulcerosa, hasta un 25% de los pacientes, en algunas series, deberá someterse a una colectomía por fracaso de los fármacos disponibles para el control de la actividad de la enfermedad¹. La introducción precoz de tratamientos más potentes, como los inmunosupresores y los fármacos biológicos, podría modificar la historia natural de la enfermedad, disminuyendo la necesidad de colectomía. Pero, por otro lado, su administración de forma generalizada tendría como consecuencia el sobretratamiento de una relevante proporción de pacientes. Se han realizado diversos estudios con el objetivo de identificar los factores predictores de mal pronóstico de la enfermedad para seleccionar el grupo de pacientes que se beneficiaría de una terapia precoz más intensiva.

Targownik et al² presentaron un estudio cuyo objetivo fue conocer la prevalencia y los factores predictores de hospitalización en los pacientes con colitis ulcerosa². Se incluyó a pacientes con colitis ulcerosa procedentes de la base de datos University of Manitoba Inflammatory Bowel Disease Epidemiology Database. Los autores consideraron que la enfermedad había tenido un debut grave si el diagnóstico inicial se había realizado durante un ingreso por un brote o si el paciente había requerido un ingreso hospitalario en el primer mes desde el diagnóstico. El 18% de los pacientes tuvo un inicio grave (el 15% había ingresado en el brote del diagnóstico y el 3% en primer mes posterior al diagnóstico). La incidencia acumulada de ingreso hospitalario fue del 11% a los 3 meses y del 21% al año del diagnóstico en los pacientes con inicio grave y del 5% al año en los pacientes con comienzo leve. La probabilidad acumulada de ingreso en los pacientes con comienzo grave fue del 35, el 41 y el 43% a los 5, 10 y 20 años del diagnóstico frente al 12, el 17 y el 22% en los pacientes con inicio leve. Los autores concluyeron que los pacientes que requieren hospitalización al diagnóstico de la colitis ulcerosa o poco después de éste tienen 4 veces más riesgo de futuras hospitalizaciones. Esto sugiere que los pacientes que tienen un inicio grave tienen más riesgo de presentar brotes graves a lo largo de su evolución y, por tanto, serán candidatos a un tratamiento más intensivo desde el inicio².

Tratamiento médico de la colitis ulcerosa

5-aminosalicilatos

La mesalazina por vía oral es eficaz en el tratamiento de la colitis ulcerosa con actividad leve-moderada. Un aspecto clave para optimizar su eficacia es mejorar el cumplimen-

to, ya que esto podría tener un impacto directo en el riesgo de recidivas^{3,4}.

La simplificación de las pautas terapéuticas, en el caso concreto de los salicilatos orales la reducción del número de tomas por día, podría ser útil para facilitar el cumplimiento. Así, ya existen varios ensayos clínicos que evalúan el impacto de la dosificación de la mesalazina por vía oral en la inducción de la remisión de la colitis ulcerosa^{5,7}. Sin embargo, son muy escasos los datos disponibles sobre su efecto en el mantenimiento de la remisión.

El estudio Podium compara la eficacia de distintas pautas de administración de mesalazina por vía oral en el mantenimiento de la remisión en la colitis ulcerosa⁸. Los autores de este estudio concluyeron que la terapia de mantenimiento con mesalazina por vía oral de liberación prolongada a dosis de 2 g, administrados una vez al día, es más eficaz que la pauta fraccionada en el mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa al año de tratamiento. El cumplimiento del tratamiento, medido como número de cápsulas devueltas, fue similar en ambos grupos, por lo que la mayor eficacia de la dosificación única no quedaría del todo explicada en este estudio únicamente por el mejor cumplimiento terapéutico⁸.

En relación con ello, en la DDW se presentaron los resultados del estudio CODA (*Once daily mesalazine as maintenance therapy for ulcerative colitis: a one-year single-blind randomized trial*), que confirman los del estudio Podium⁹. Se incluyó a 213 pacientes con colitis ulcerosa en remisión que se aleatorizaron a recibir Asacol[®] 2,4 g/24 h (3 comprimidos de 800 mg) en dosis única o fraccionados en 3 tomas diarias. El porcentaje de recidivas fue significativamente más alto en los pacientes del grupo de dosis fraccionada que en el grupo de tratamiento con dosis única (el 45 frente al 31%). Los autores concluyeron que el tratamiento con la dosis única de Asacol[®] 2,4 g al día es al menos igual de eficaz que el tratamiento con la dosis fraccionada⁹.

En un subgrupo de pacientes del estudio CODA se evaluó específicamente el impacto del cumplimiento terapéutico en la eficacia del tratamiento mediante el sistema *medication event monitoring*¹⁰. Este sistema consiste en el empleo de un contenedor dispensador de comprimidos que registra el número de veces que se abre la tapa. Se considera que cada apertura de la tapa se corresponde con una administración de medicación. El cumplimiento del tratamiento fue significativamente más elevado en los pacientes con dosis única que en los pacientes con dosis fraccionada (en el grupo de dosis única el cumplimiento fue bueno el 94% de los días frente al 53% de los días en el grupo de pacientes con dosis fraccionada). En el análisis multivariante, la pauta fraccionada se asoció a un mayor riesgo de recidiva, pero un menor cumplimiento del tratamiento no aumentó el riesgo de presentar un brote. Por tanto, los autores concluyeron que la administración del tratamiento en una dosis única mejora el cumplimiento, pero que el menor riesgo de recidiva en este grupo no queda totalmente explicado por una mejor adhesión terapéutica¹⁰.

Con respecto al tratamiento con 5-aminosalicilato (5-ASA) tópico, la mesalazina rectal, tanto en monoterapia como en combinación con la mesalazina por vía oral, ha demostrado ser más efectiva que la mesalazina por vía oral en monoterapia para inducir la remisión en pacientes con

colitis ulcerosa activa distal. En la DDW se presentaron los resultados de un estudio cuyo objetivo fue conocer el tiempo transcurrido hasta la resolución del sangrado rectal y la eficacia para inducir la remisión clínica y la curación mucosa de la mesalazina rectal frente a la mesalazina por vía oral en monoterapia¹¹. Para el análisis se incluyeron datos procedentes de 2 estudios: el primero, publicado en 1987 por Sutherland et al¹², en el que se había evaluado la eficacia del tratamiento con 4 g/ 24 h de mesalazina rectal comparándolo con placebo, y el segundo, publicado por Safdi et al¹³ en 1997, en el que se había comparado la eficacia del tratamiento con 4 g/ 24 h de mesalazina tópica, 4 g/ 24 h de mesalazina tópica más 2,4 g de mesalazina oral y 2,4 g/ 24 h de mesalazina por vía oral. El tratamiento con mesalazina tópica en monoterapia o combinado con mesalazina por vía oral demostró no sólo una eficacia superior al tratamiento con mesalazina oral –con un porcentaje mayor de pacientes en remisión clínica y con curación mucosa–, sino, además, una mayor rapidez en el control de los síntomas del brote^{11,12}.

Corticoides

Los corticoides son el tratamiento de primera línea en los pacientes con colitis ulcerosa con actividad leve-moderada y en aquéllos con un brote leve que no han respondido al tratamiento con 5-ASA. Estos fármacos son eficaces en la inducción de la remisión en el brote agudo, pero su administración se asocia a la aparición de numerosos efectos adversos. Con el objetivo de disminuir los efectos secundarios derivados del tratamiento con estos fármacos, se han desarrollado formulaciones de esteroides orales de acción tópica, que tienen la ventaja de presentar escasa absorción sistémica y, por tanto, menos efectos adversos.

La budesonida es un corticoide por vía oral con efecto local y con una disponibilidad sistémica muy baja, ya que se metaboliza prácticamente en su totalidad en su primer paso por el hígado. Por su menor impacto sobre el eje hipotálamo-hipofisis-suprarrenal, produce menos efectos secundarios que los esteroides clásicos. Sin embargo, la budesonida se absorbe en el íleon y en el colon ascendente, por lo que no alcanzaría los tramos distales del colon, que son los que con más frecuencia se afectan en la colitis ulcerosa.

La tecnología MMX permite transportar fármacos a localizaciones más distales del tubo digestivo. Los estudios de fármaco-escintigrafía han demostrado que la budesonida con formulación MMX se libera a lo largo de todo el colon y no sólo en el íleon terminal y colon ascendente, como la formulación clásica^{14,15}. En la DDW se presentaron 2 estudios con un diseño muy similar realizados por el mismo grupo de investigadores^{14,15}. En ambos se incluyeron 4 brazos de tratamiento: budesonida MMX 9 mg, budesonida MMX 6 mg, placebo y budesonida 9 mg como comparador de referencia en el estudio 1¹⁴; en el estudio 2 se incluyeron los mismos brazos de tratamiento, a excepción de mesalazina 2,4 g como comparador de referencia en lugar de budesonida¹⁵. El objetivo de ambos estudios fue evaluar la eficacia de la budesonida MMX 9 mg y la budesonida MMX 6 mg comparado con placebo. Se incluyó a 511 pacientes en el estudio 1 y 509 en el estudio 2. El porcentaje de pacientes en remisión a las 8 semanas de tratamiento fue superior en el

grupo tratado con budesonida MMX 9 mg que en el grupo tratado con placebo (el 17 frente al 4,5% y el 18 frente al 7,4% en los estudios 1 y 2, respectivamente). El grupo tratado con budesonida MMX 6 mg no alcanzó diferencias con placebo en términos de inducción de la remisión.

Los autores de este estudio concluyeron que el tratamiento con budesonida MMX 9 mg cada 24 h podría ser una alternativa de tratamiento en los pacientes con colitis ulcerosa leve-moderada refractaria a los 5-ASA, con la ventaja de que no induce los efectos adversos de los esteroides convencionales^{14,15}.

Inmunomoduladores y biológicos

Los corticoides son los fármacos de primera línea para el tratamiento del brote moderado-grave de colitis ulcerosa. Sin embargo, hasta un 40% de los pacientes serán refractarios al tratamiento con esteroides y requerirán otro tratamiento médico de rescate o incluso la colectomía^{1,16,17}. La ciclosporina ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la colitis ulcerosa grave corticorrefractaria, induciendo la remisión hasta en el 85% de los pacientes tratados con este fármaco¹⁸⁻²¹. Por otro lado, el infliximab actúa bloqueando el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), lo que tiene un efecto supresor de la inflamación en la mucosa de los pacientes con colitis ulcerosa^{22,23}. Diversos ensayos clínicos han demostrado la eficacia del tratamiento con infliximab en los pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave²⁴⁻²⁷.

El estudio CYSIF (*Cyclosporin versus infliximab in severe acute ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a randomized trial*)²⁸ compara la eficacia de ambos fármacos para el tratamiento de la colitis ulcerosa grave corticorrefractaria para dar respuesta a una cuestión de gran relevancia clínica: ante un paciente con un brote grave corticorrefractario de colitis ulcerosa, ¿se debe iniciar el tratamiento con ciclosporina o con infliximab?, ¿es superior la ciclosporina al infliximab en esta situación clínica? En este estudio se incluyó a 111 pacientes con colitis ulcerosa grave corticorrefractaria, definida por una puntuación en el índice de Lichtiger mayor de 10 tras al menos 5 días de tratamiento con 0,8 mg/ kg/ día de metilprednisolona. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir tratamiento con ciclosporina 2 mg/ kg/ día por vía intravenosa durante una semana seguida de ciclosporina por vía oral hasta completar 98 días, o bien con infliximab a dosis de 5 mg/ kg por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6.

El objetivo primario fue comparar el porcentaje de fracasos de tratamiento en cada grupo de estudio. Se definió fracaso de tratamiento como: a) ausencia de respuesta clínica en el séptimo día; b) ausencia de remisión libre de esteroides en el día 98 (puntuación en el índice de Mayo \leq 2 con una puntuación \leq 1 en cada subíndice); c) recidiva clínica entre el día 7 y el día 98 (un aumento de al menos 3 puntos en la puntuación del índice de Lichtiger con respecto a la visita previa); d) aparición de un efecto adverso grave que obligara a la retirada del fármaco; e) colectomía, y f) defunción del paciente.

El porcentaje de fracasos del tratamiento fue similar en el grupo tratado con ciclosporina y en el grupo tratado con infliximab (el 60 frente al 54%; $p = 0,49$). El porcentaje de respuesta al tratamiento y de colectomías también fue si-

milar en ambos grupos. No se produjo ningún fallecimiento durante el estudio.

En conclusión, según los resultados del estudio CYSIF, el tratamiento con ciclosporina no es más eficaz que el tratamiento con infliximab en pacientes con colitis ulcerosa grave corticorretractaria y, por tanto, la elección de uno u otro fármaco en este escenario clínico dependerá de las características del paciente y de los tratamientos que haya recibido previamente²⁸.

Hasta ahora, el infliximab es el único fármaco biológico aprobado para el tratamiento de la colitis ulcerosa. El TNF- α es una citocina proinflamatoria que tiene un papel principal en el mantenimiento de la respuesta inflamatoria en estos pacientes. El adalimumab es un anticuerpo monoclonal con afinidad por el TNF- α aprobado para el tratamiento de la enfermedad de Crohn que también podría ser eficaz en el tratamiento de la colitis ulcerosa. En un estudio publicado recientemente por Reinisch et al²⁹, el adalimumab, a dosis de 160 mg/ 80 mg en las semanas 0 y 2, demostró ser más eficaz que el placebo en la inducción de la remisión en los pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave refractaria al tratamiento con esteroides o con inmunosupresores.

En la DDW 2011, Sandborn et al³⁰ presentaron los resultados de un estudio sobre la eficacia del adalimumab en el mantenimiento de la remisión en los pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave refractarios al tratamiento con esteroides o inmunosupresores. Se incluyó a 494 pacientes, de los cuales 248 recibieron adalimumab. El adalimumab fue más eficaz que el placebo en la inducción de la remisión clínica y la curación mucosa, tanto en la semana 8 como en la semana 52 del tratamiento. En el grupo de pacientes *naïve* para el tratamiento anti-TNF, el beneficio del tratamiento con adalimumab fue mayor que en el grupo de pacientes que habían fracasado a un anti-TNF previo. Los autores concluyeron que el adalimumab es un fármaco eficaz y seguro en la inducción y el mantenimiento de la remisión clínica en pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave en los que han fracasado las terapias convencionales³⁰.

En la DDW se presentaron los resultados del estudio SUCCESS (*Infliximab, azathioprine, or infliximab plus azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: The UC Success trial*)³¹, cuyo objetivo fue determinar la estrategia más eficaz en el manejo de los pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave con fracaso al tratamiento con esteroides. Su objetivo y su diseño son similares a los del estudio SONIC³², pero en pacientes con colitis ulcerosa. Se incluyó a 231 pacientes que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con azatioprina 2,5 mg/ kg, infliximab 5 mg/ kg o azatioprina 2,5 mg/ kg más infliximab 5 mg/ kg. El tratamiento combinado con azatioprina e infliximab fue más eficaz en la inducción de la remisión clínica libre de esteroides en la semana 16 que cualquiera de los fármacos, azatioprina o infliximab, en monoterapia. El infliximab, en monoterapia o combinado con azatioprina, fue más eficaz que la azatioprina en monoterapia en la inducción de la respuesta clínica y en la curación mucosa. El porcentaje de efectos adversos fue similar en todos los grupos de tratamiento³¹.

A pesar de que los fármacos anti-TNF son eficaces en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, un tercio de los pacientes no responden a estos fármacos y, de

los respondedores, aproximadamente un tercio perderán respuesta a lo largo del tiempo³³. Se han descrito diversos factores por los que se produce la falta de respuesta o la pérdida de eficacia de los fármacos anti-TNF a lo largo del tiempo. Los niveles séricos del fármaco son el factor que ha mostrado una mayor correlación con la respuesta clínica en la enfermedad de Crohn, aunque con resultados contradictorios entre los distintos estudios³⁴. En la colitis ulcerosa disponemos de menos evidencia en este aspecto.

Seow et al³⁵ publicaron un estudio en el que incluyeron a 115 pacientes con colitis ulcerosa en tratamiento con infliximab con el objetivo de conocer la relación entre los niveles séricos del infliximab y la respuesta terapéutica. Los autores observaron que el porcentaje de pacientes en remisión fue significativamente más elevado en aquellos pacientes con niveles detectables de infliximab (el 55 frente al 7%).

Ferrante et al³⁶ presentaron un estudio en la DDW con el objetivo de evaluar la eficacia a largo plazo del tratamiento con infliximab en pacientes con colitis ulcerosa corticorretractaria y conocer los factores predictores de colectomía; en particular, determinar si la medición de los niveles de infliximab podría ayudar a optimizar el tratamiento. Se incluyó a 30 pacientes con colitis ulcerosa corticorretractaria que recibieron tratamiento de rescate con infliximab 5 mg/ kg. El tratamiento con infliximab evitó la colectomía en el 23% de los pacientes. Los pacientes con concentraciones más bajas de infliximab no tuvieron un mayor riesgo de colectomía. Los factores que se asociaron con un menor riesgo de colectomía fueron la respuesta clínica y la curación mucosa precoz, junto con la normalización de la proteína C reactiva. Los autores de este estudio concluyeron que, en contraposición con los hallazgos de Seow et al, los niveles de infliximab no son útiles como predictores de la respuesta en la colitis ulcerosa. Por lo tanto, la utilidad clínica de éstos en la optimización del tratamiento con infliximab en la colitis ulcerosa no está establecida³⁶.

Tratamiento quirúrgico de la colitis ulcerosa

A pesar de los avances en el tratamiento médico, un considerable porcentaje de pacientes deberá someterse a una colectomía por fracaso de los fármacos disponibles para el control de la actividad de la colitis ulcerosa. De hecho, se ha descrito que la incidencia acumulada de colectomías es de aproximadamente el 50%. Estos datos provienen de series antiguas, previas a la introducción de los fármacos biológicos, que podrían cambiar la historia natural de la enfermedad en los pacientes con colitis ulcerosa. En la DDW se presentó un estudio realizado con la base de datos University of Manitoba Inflammatory Bowel Disease Epidemiology Database³⁷. Se definió colectomía precoz como aquella que se había realizado en los primeros 90 días tras el diagnóstico de la colitis ulcerosa y tardía la que se había llevado a cabo con posterioridad a los 90 días desde el diagnóstico.

De los 3.996 pacientes con colitis ulcerosa incluidos en la base de datos, el 10% había sido sometido a colectomía, de las cuales el 1,2% había sido una colectomía precoz. La probabilidad acumulada de colectomía fue del 7,7, el 11 y el 15 a los 5, 10 y 20 años del diagnóstico de la colitis ulcerosa.

El sexo masculino y el ingreso hospitalario en el brote de debut se asociaron con un mayor riesgo de colectomía precoz, mientras que la edad mayor de 65 años al diagnóstico se asoció con un menor riesgo de colectomía. El sexo masculino y haber tenido un brote grave de inicio (con ingreso hospitalario) se asociaron con un mayor riesgo de colectomía tardía, mientras que haber sido diagnosticado con posterioridad a 2001 (tras haber ajustado por los años desde el diagnóstico), se identificó como un factor protector³⁷.

Los autores concluyeron que la incidencia acumulada de colectomía es menor que la descrita previamente, especialmente en los pacientes de diagnóstico más reciente. Probablemente el empleo de nuevos fármacos en estos pacientes, junto con el inicio más precoz de tratamientos más agresivos, pueda cambiar la historia natural de la enfermedad, disminuyendo el riesgo de colectomía³⁷.

Si bien la colectomía se considera una opción terapéutica curativa para la colitis ulcerosa, ésta se asocia a un considerable riesgo de complicaciones que, en ocasiones, suponen un impacto en la calidad de vida de los pacientes, incluso mayor que el de la propia colitis. Kachra et al³⁸ realizaron un estudio de cohorte poblacional en el que se incluyó a 209 pacientes que se habían sometido a colectomía. Se analizaron las complicaciones surgidas en los 2 primeros años tras la cirugía, un 13% de las cuales motivó un nuevo ingreso hospitalario del paciente. Las complicaciones posquirúrgicas que con más frecuencia motivaron el ingreso fueron la obstrucción intestinal (36%), el fracaso renal agudo (18%), el absceso (11%), la insuficiencia adrenal (11%) y el tromboembolismo (7%). La duración del tratamiento con esteroides previo a la intervención fue el único factor predictor de complicaciones tras la cirugía (13 días en el grupo que reingresó por complicaciones frente a 8 días en el grupo que no reingresó, $p < 0,01$). Los autores concluyeron que las complicaciones posquirúrgicas son frecuentes en los pacientes tras la colectomía y que la duración del tratamiento preoperatorio con esteroides se asocia a un mayor riesgo de complicaciones, como infecciones e insuficiencia adrenal³⁸.

Schauffler et al³⁹ presentaron un estudio en el que también se evaluaron las complicaciones secundarias a la colectomía pero, en este caso, en la población pediátrica. Se analizó una cohorte de 51 niños sometidos a colectomía por colitis refractaria al tratamiento médico. Al igual que en los adultos, la complicación más frecuente fue la obstrucción intestinal (19%), seguida de la infección de la herida quirúrgica (8%), el absceso abdominal (6%), la pouchitis (4%) y la infección urinaria (4%). El 53% de los pacientes había tenido al menos un episodio de pouchitis y un 20% tenía reservoritis crónica al año de la cirugía. En el análisis multivariante, ni el tratamiento con infliximab en los 90 días previos ni el tratamiento con tiopurinas o inhibidores calcineurínicos en los 30 días anteriores a la cirugía se asociaron a un mayor riesgo de complicaciones posquirúrgicas³⁹.

Coakley et al⁴⁰ evaluaron la evolución en los pacientes que habían sido sometidos a colectomía por colitis fulminante. Se incluyó a 107 pacientes, de los cuales 29 habían tenido complicaciones posquirúrgicas mayores. En el análisis univariante el tiempo transcurrido desde el inicio del brote hasta la colectomía fue el único factor predictor de complicaciones (3,6 días en los pacientes sin complicaciones frente a 6,6 días en los pacientes con complicaciones;

$p = 0,01$). No se demostró la asociación entre otras variables, incluidos los tratamientos previos a la cirugía (antibióticos, corticoides, inmunomoduladores, etc.) y la aparición de complicaciones posquirúrgicas⁴⁰.

Además de los posibles riesgos asociados a la propia cirugía, la colectomía puede tener repercusiones en otros aspectos relevantes de la vida de los pacientes, como la fertilidad⁴¹. Este aspecto se evaluó en el estudio presentado por Dotan et al⁴¹, en el que se incluyó a 40 pacientes que habían sido sometidos a una proctocolectomía con reservorio ileoanal antes de los 44 años. El porcentaje de pacientes que no logró concebir fue más bajo antes que después de la colectomía (el 4 frente al 33%; $p = 0,001$). El porcentaje de gestaciones espontáneas fue significativamente mayor antes que después de la cirugía (el 90 frente al 60%; $p = 0,001$) y el tiempo hasta conseguir la concepción fue mayor tras la cirugía (15 frente a 5 meses; $p = 0,064$). El porcentaje de fecundación *in vitro* fue más elevado tras la cirugía (el 4 frente al 18%; $p = 0,008$) y también el porcentaje de cesáreas (el 10 frente al 44%; $p = 0,0003$). El peso del recién nacido fue significativamente más bajo tras la cirugía (2,7 frente a 3,2 kg; $p = 0,008$). Los autores concluyeron que la proctocolectomía con reservorio ileoanal se asocia a un riesgo 8 veces mayor de infertilidad, un tiempo más prolongado hasta conseguir la concepción, menor edad gestacional y más frecuencia de bajo peso en el recién nacido. Esta información se debe transmitir a las pacientes y debe tenerse en cuenta a la hora de considerar las posibles opciones de tratamiento médico y quirúrgico.

Displasia y cáncer colorrectal en la colitis ulcerosa

La colitis ulcerosa se asocia a un mayor riesgo de presentar cáncer colorrectal. Eaden et al⁴² realizaron un metaanálisis en 2001 en el que se incluyeron datos procedentes de 41 estudios. La prevalencia de cáncer colorrectal fue del 3,7% y la probabilidad acumulada de presentar cáncer colorrectal del 2% a los 10 años, del 8% a los 20 años y del 18% a los 30 años del diagnóstico de la colitis ulcerosa. Estos hallazgos motivaron la recomendación de realizar colonoscopias de cribado de displasia y cáncer colorrectal en los pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución. Los estudios publicados más recientemente sugieren que existe un menor riesgo de displasia y cáncer colorrectal que el descrito por Eaden et al y esto probablemente se deba a un mejor control de la actividad inflamatoria en los pacientes y a la implementación de las recomendaciones de cribado.

En la DDW se presentaron los resultados de un estudio multicéntrico nacional español con el objetivo de conocer la incidencia de displasia y cáncer colorrectal en una cohorte de pacientes con colitis ulcerosa en nuestro medio⁴³. Se incluyó a los pacientes del registro nacional español de enfermedad inflamatoria intestinal ENEIDA; en el momento de la realización del estudio se disponía de datos de 5.086 pacientes con colitis ulcerosa, de los cuales 831 tenían al menos una colonoscopia después del diagnóstico. El tiempo medio desde el diagnóstico hasta la colonoscopia fue de 11 años en la colitis extensa y de 13 años en la colitis izquierda. La probabilidad acumulada de presentar displasia o cán-

cer colorrectal fue del 1,2, el 2, el 4,8 y el 11% a los 5, 10, 20 y 30 años del diagnóstico. Cabe destacar que, en este estudio, el tratamiento con fármacos inmunomoduladores y el haber sido incluidos en un programa de cribado fueron factores protectores de la aparición de displasia y cáncer colorrectal, mientras que el sexo masculino y la presencia de colangitis esclerosante primaria se asociaron a un mayor riesgo de presentación de éstos⁴³.

Curación mucosa en la colitis ulcerosa

En la actualidad, la curación mucosa es el objetivo terapéutico en los pacientes con colitis ulcerosa no sólo en los ensayos clínicos, sino también en la práctica clínica diaria. Se ha descrito que existe una discordancia entre la respuesta clínica a los tratamientos y la curación mucosa en pacientes que inician un tratamiento por un brote de actividad. Pero además también podemos encontrar lesiones endoscópicas en pacientes asintomáticos que se someten a una colonoscopia de cribado de displasia. Rubin et al⁴⁴ incluyeron 120 exploraciones realizadas en 82 pacientes asintomáticos que se sometieron a una colonoscopia para el cribado de displasia por tener una colitis ulcerosa de largo tiempo de evolución. Se observó que un 32% de los pacientes tenía algún grado de actividad, el 17% lesiones significativas (con un subíndice de Mayo \geq de 2) y el 3% lesiones endoscópicas graves. Por tanto, una proporción relevante de pacientes asintomáticos tienen lesiones en la mucosa; en estos momentos, no está establecida cuál debe ser la actitud terapéutica en estos pacientes.

Pegueiro et al⁴⁵ realizaron un estudio para conocer con qué frecuencia la presencia de lesiones endoscópicas motivaba la modificación en el tratamiento y si la actitud de los médicos había cambiado en los últimos años, tras la introducción del concepto de curación mucosa. Se incluyó a 178 pacientes en el estudio, en el 41% se había realizado algún cambio en el tratamiento tras la endoscopia, en la mayoría (95%) por presentar actividad endoscópica o histológica. De los pacientes en los que no se realizó cambio en la medicación, el 71% tenía inflamación endoscópica o histológica. Se comparó si la actitud de los médicos antes y después del año 2004, fecha a partir de la cual se ha fomentado la curación mucosa como objetivo terapéutico, había sido distinta. No se observó diferencia entre 1996-2003 y 2004-2008: la mayoría de los pacientes mantuvo el mismo tratamiento a pesar de la presencia de inflamación endoscópica (el 57 frente al 60% $p = 0,7$). Por tanto, a pesar de la evidencia de que la curación mucosa mejora el pronóstico, la mayoría de los médicos no modifica el tratamiento a sus pacientes, aun en presencia de inflamación endoscópica, si éstos están en remisión desde el punto de vista clínico⁴⁵.

La discordancia entre la actividad clínica y endoscópica y la eficacia de los nuevos fármacos para inducir la curación de la mucosa han llevado a evaluar la respuesta a los tratamientos mediante la realización de colonoscopias. Disponer de marcadores biológicos con una buena correlación con el grado de inflamación mucosa sería útil para la monitorización de la respuesta a los tratamientos y permitiría evitar la realización de exploraciones endoscópicas repetidas.

De Vos et al⁴⁶ realizaron un estudio para conocer la utili-

dad de la determinación de los niveles de calprotectina fecal para monitorizar la respuesta al tratamiento con infliximab en pacientes con colitis ulcerosa. Se incluyó a 53 pacientes con colitis ulcerosa activa que iniciaron el tratamiento con infliximab 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6. Se determinaron los niveles de calprotectina fecal basal en las semanas 2 y 6. Se realizó sigmoidoscopia basal y se repitió en las semanas 6 y 10.

El descenso de la cifra de calprotectina en la semana 2 con respecto a la basal fue significativamente mayor en los pacientes que alcanzaron la remisión endoscópica en la semana 10. Tanto la actividad clínica, medida con el índice parcial de Mayo, como los niveles de calprotectina fecal mostraron una buena correlación con la remisión endoscópica en la semana 10 con un área bajo la curva de 0,94 para el índice parcial de Mayo y de 0,91 para la calprotectina. Todos los pacientes con una concentración de calprotectina < 50 mg/kg y una puntuación en el índice parcial de Mayo de 0 estaban en remisión endoscópica en la semana 10. El descenso en la calprotectina mayor del 80% a niveles menores de 50 mg/kg predijo la remisión endoscópica en la semana 10 con una especificidad del 67% y una sensibilidad del 54%. Los autores de este estudio concluyeron que la actividad clínica, según el índice parcial de Mayo, muestra una correlación con la actividad endoscópica de la colitis ulcerosa en los pacientes en tratamiento con infliximab similar a la de calprotectina fecal. Por lo tanto, la determinación de la calprotectina fecal en esta situación clínica no estaría recomendada⁴⁶.

Conclusiones

Los estudios presentados en la DDW 2011 aportan conclusiones relevantes para la optimización del tratamiento de los pacientes con colitis ulcerosa:

1. Los pacientes en los que la colitis ulcerosa comienza con un brote grave (con ingreso hospitalario) tienen un mayor riesgo de presentar brotes graves en el futuro, por lo que podrían ser candidatos a un tratamiento más potente de forma precoz.
2. El tratamiento con mesalazina por vía oral en dosis única es tan eficaz como la dosis fraccionada y facilita el cumplimiento terapéutico.
3. El tratamiento tópico con mesalazina es más eficaz y más rápido que el tratamiento con mesalazina por vía oral para el control del brote leve-moderado en la colitis ulcerosa distal.
4. La budesonida MMX a dosis de 9 mg al día es eficaz en el tratamiento de la colitis ulcerosa leve-moderada y podría ser una alternativa a los corticoides clásicos, con la ventaja de que no tiene los efectos secundarios de estos últimos.
5. La ciclosporina no es más eficaz que el infliximab en la inducción de la remisión en la colitis ulcerosa grave corticorrefractaria. Por tanto, la elección de uno u otro fármaco dependerá del paciente y de los tratamientos que haya recibido previamente.
6. El adalimumab es más eficaz que el placebo en la inducción de la remisión en la colitis ulcerosa moderada-gra-

ve refractaria a los esteroides o a los inmunosupresores.

7. El tratamiento combinado con infliximab y azatioprina es más eficaz en la colitis ulcerosa moderada-grave que cada uno de los fármacos en monoterapia. El infliximab es más eficaz que la azatioprina en la inducción de la respuesta clínica y en la cicatrización mucosa.
8. La utilidad de la medición de los niveles de infliximab para la optimización del tratamiento en los pacientes con colitis ulcerosa no está establecida.
9. La colectomía por fracaso de los tratamientos médicos en el control de la colitis ulcerosa es menos frecuente de lo que se había descrito previamente, sobre todo en los pacientes de más reciente diagnóstico. Aun así, en ocasiones, es la única opción de tratamiento para algunos pacientes. Las complicaciones derivadas de la colectomía deben tenerse en cuenta al considerar las distintas opciones terapéuticas.
10. La colitis ulcerosa se asocia con un mayor riesgo de displasia y cáncer colorrectal, aunque menor que el descrito en estudios previos. El tratamiento con fármacos inmunosupresores y el estar incluido en un programa de cribado son factores protectores de la aparición de displasia.
11. Un porcentaje relevante de pacientes con colitis ulcerosa en remisión clínica presentan lesiones endoscópicas clínicamente significativas. A pesar de que la curación mucosa parece mejorar el pronóstico de estos pacientes, la mayoría de los médicos no modifican el tratamiento en esta situación clínica.
12. No está bien establecida la utilidad de la calprotectina fecal para predecir la curación de la mucosa en los pacientes con colitis ulcerosa en tratamiento con infliximab.

Conflicto de intereses

La autora ha participado como ponente y ha recibido becas de investigación de MSD y Abbott.

Bibliografía

1. Jarnerot G, Fölny P, Sandberg-Gertzen H. Intensive intravenous treatment of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1985;89:1005-13.
2. Targownik L, Nugent Z, Bernstein C. A population-based study of prevalence and predictors of hospitalization in UC. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S780.
3. Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med*. 2003;114:39-43.
4. Higgins PD, Rubin DT, Kaulback K, Schoenfield PS, Kane SV. Systematic review: impact of non-adherence to 5-aminosalicylic acid products on the frequency and cost of ulcerative colitis flares. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;29:247-57.
5. Lichtenstein GR, Kamm MA, Boddu P, Gubergrits N, Lyne A, Butler T, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:95-102.
6. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, Schreiber S, Jackowski L, Butler T, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2007;132:66-75.
7. Kruis W, Kiudelis G, Pącz I, Gorelov IA, Pokrotnieks J, Horynski M, et al. Once daily versus three times daily mesalazine granules in active ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomised, non-inferiority trial. *Gut*. 2009;58:233-40.
8. Dignass AU, Bokemeyer B, Adamek H, Mross M, Vinter-Jensen L, Borner N, et al. Mesalamine once daily is more effective than twice daily in patients with quiescent ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:762-9.
9. Hawthorne A, Stenson R, Gillespie D, Swarbrick E, Dhar A, Kapur K, et al. Once daily mesalazine as maintenance therapy for ulcerative colitis (UC): a one-year single-blind randomised trial. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S65.
10. Hawthorne A, Stenson R, Gillespie D, Kapur K, Hood K, Probert C. Assessment of adherence to mesalazine maintenance therapy over one year using Mems Monitoring System: A substudy of the CODA trial comparing once versus three times daily Asacol in ulcerative colitis (UC). *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S264.
11. Sandborn W, Hanauer S, Lichtenstein G, Safdi M, Harris S. Early symptomatic response and mucosal healing with mesalamine suspension therapy in the treatment of active distal ulcerative colitis (UC): Additional results from two controlled, randomized trials. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S262-3.
12. Sutherland LR, Martin F, Greer S, Fobinson M, Greenberger N, Saibil F, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology*. 1987;92:1894-8.
13. Safdi M, DeMicco M, Shinsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1997;92:1867-71.
14. Sandborn W, Travis S, Danese S, Kucpincas L, Alexeeva O, Moro L, et al. Budesonide MMX 9 mg for induction of remission of mild to moderate ulcerative colitis (UC): data from a multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled study in Europe, Russia, Israel and Australia. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S65.
15. Sandborn W, Travis S, Moro L, Ballard D, Yeung P, Bleker P, et al. Budesonide MMX 9 mg for the induction of remission of mild to moderate ulcerative colitis (UC): Data from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in North America and India. *Gastroenterology*. 2011;140 Suppl 1:S124.
16. Bernal I, Manosa M, Domenech E, Garcia-Planella E, Navarro M, Lorenzo-Zuniga V, et al. Predictors of clinical response to systemic steroids in active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci*. 2006;51:1434-8.
17. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, Griffiths AM. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007;5:103-10.
18. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994;330:1841-5.
19. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, et al. Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001;120:1323-9.
20. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003;125:1025-31.
21. Garcia-Lopez S, Gomollon-Garcia F, Perez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:607-14.

22. Braat H, Peppelenbosch MP, Hommes DW. Immunology of Crohn's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1072:135-54.
23. Hassan C, Ierardi E, Burattini O, De Francesco V, Zullo A, Stoppino G, et al. Tumour necrosis factor alpha down-regulation parallels inflammatory regression in ulcerative colitis patients treated with infliximab. *Dig Liver Dis.* 2007;39:811-7.
24. Sands BE, Tremaine WJ, Sandborn WJ, Rutgeerts PJ, Hanauer SB, Mayer L, et al. Infliximab in the treatment of severe, steroid-refractory ulcerative colitis: a pilot study. *Inflamm Bowel Dis.* 2001;7:83-8.
25. Probert CS, Hearing SD, Schreiber S, Kuhbacher T, Ghosh S, Arnett ID, et al. Infliximab in moderately severe glucocorticoid resistant ulcerative colitis: a randomised controlled trial. *Gut.* 2003;52:998-1002.
26. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology.* 2005;128:1805-11.
27. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005;353:2462-76.
28. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filipi J, et al. Cyclosporine versus infliximab in severe acute ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a randomized trial. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1:S112.
29. Reinisch W, Sandborn WJ, Hommes DW, D'Haens G, Hanauer S, Schreiber S, et al. Adalimumab for induction of clinical remission in moderately to severely active ulcerative colitis: results of a randomised controlled trial. *Gut.* 60:780-7.
30. Sandborn W, Van Assche G, Reinisch W, Colombel J, D'Haens G, Wolf D, et al. Induction and maintenance of clinical remission by adalimumab in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1:S123-4.
31. Pannaccione R, Ghosh S, Middleton S, Marquez J, Khalif I, Flint L, et al. Infliximab, azathioprine, or infliximab plus azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: The UC Success trial. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1:S134.
32. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med.* 362:1383-95.
33. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:760-7.
34. Guerra I, Chaparro M, Bermejo F, Gisbert JP. Utility of measuring serum concentrations of anti-TNF agents and anti-drug antibodies in inflammatory bowel disease. *Curr Drug Metab.* 12:594-8.
35. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut.* 59:49-54.
36. Ferrante M, Ballet V, Geskens V, Vermeire S, Van Assche G, Gils A, et al. Infliximab for severe iv steroid-refractory ulcerative colitis: can infliximab trough levels guide our management? *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1:S275-6.
37. Targownik L, Nugent Z, Bernstein C. The risk of early and late colectomy in patients with ulcerative colitis: Results from a population-based cohort. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1: S113-4.
38. Kachra R, Bandali M, Proulx M, Lim A, Hubbard J, Pannaccione R, et al. Long-term complications responsible for hospital readmission following a colectomy for ulcerative colitis: A population-based analysis. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1:S770.
39. Schaulfer C, Lerer T, Campbell B, Weiss R, Cohen J, Zeiter D, et al. Pre-operative immunosuppression is not associated with increased post-operative complications following colectomy in children with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1:S91.
40. Coakley B, Telem D, Nguyen S, Divino C. Prolonged pre-operative hospitalization correlates with worse outcomes after colectomy for acute fulminant ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1:S1004.
41. Dotan I, Horowitz N, Klausner J, Halpern Z, Rabau M, Tulchinsky H. Proctocolectomy and ileal pouch anal anastomosis (IPAA) significantly impairs fertility and pregnancy outcomes in ulcerative colitis (UC) patients. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1:S788.
42. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001;48:526-35.
43. Gordillo J, Domènech E, Panes J, Gomollon F, Andreu M, Peñalva M, et al. Incidence of dysplasia and colorectal cancer in patients with ulcerative colitis included in the Spanish Eneida registry. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1:S266-7.
44. Rubin D, Koduru P, Surma B, Hou N. Frequency of sub-clinical disease activity in ulcerative colitis patients. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1:S423-4.
45. Figueiro M, Clarke K, Kip K, Swoger J, Saul M, Barrie A, et al. Endoscopic evidence of active inflammation does not lead physicians to make medication adjustments in ulcerative colitis (UC) patients. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1:S423.
46. De Vos M, Dewit O, D'Haens G, Baert F, Fontaine F, Vermeire S, et al. Calprotectin as a biomarker for remission in UC patients under IFX therapy. *Gastroenterology.* 2011;140 Suppl 1:S276.