

# ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES: COLITIS ULCEROSA Y ENFERMEDAD DE CROHN

Parte 1: Epidemiología, cuadro clínico y diagnóstico.

DR. RODRIGO QUERA P.  
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA.  
CLÍNICA LAS CONDES.  
rquera@clc.cl

DR. RENATO PALMA C.  
DEPARTAMENTO DE GASTROENTEROLOGÍA.  
CLÍNICA LAS CONDES.

## RESUMEN

La Enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa representan las dos principales expresiones clínicas de las enfermedades inflamatorias intestinales (EII) crónicas. La epidemiología de las EII ha cambiado en el tiempo; una vez consideradas infrecuentes; ahora son un importante problema gastroenterológico en los países en vías de desarrollo con cambios demográficos. La etiología de las EII es aún desconocido, pero es indudable que este es complejo y multifactorial. Las EII poseen un importante componente genético, genes relacionados con la respuesta inmune innata han sido descritos en la patogénesis de estas enfermedades. Estudios sugieren claramente que el proceso patológico de las EII consiste en una respuesta inmune local alterada frente a antígenos bacterianos de la flora intestinal comensal. El diagnóstico de las EII se basa en la existencia de un cuadro clínico compatible sumado a la presencia de alteraciones endoscópica, histológicas y radiológicas características y no sobre la base de un único marcador de enfermedad.

## SUMMARY

Crohn's disease and ulcerative colitis represent the two main forms of chronic inflammatory bowel diseases (IBD). The epidemiology of IBD has changed face over time; once considered rare, it is now a major gastroenterologic problem in the developed world with changing demographics. The origin of IBD remains unknown, but it is undoubtedly complex and multifactorial. The IBD have an important genetic background, genes related to the innate immune response have been observed to be involved in the pathogenesis of these diseases. Studies clearly suggest that the pathologic process in IBD consists of a dysregulated

host immune response directed against bacterial antigens of the normal intestinal flora. The diagnosis of IBD is based on the composite clinical picture and endoscopic, histologic and radiologic characteristic and not on the basis of a single disease marker.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease and ulcerative colitis.

## INTRODUCCIÓN

Las Enfermedades Inflamatorias Intestinales (EII) pertenecen al grupo de enfermedades crónicas que causa inflamación del intestino. La Colitis Ulcerosa (CU) y la Enfermedad de Crohn (EC), las dos enfermedades más importantes de este grupo, se caracterizan por episodios de actividad y remisión de la inflamación. Estas dos enfermedades representan entidades heterogéneas en su fenotipo con ciertas características clínicas que se sobreponen, y contribuyen en forma importante a la patología colorectal por su cronicidad, severidad, evolución con recaídas, complicaciones, alta morbilidad quirúrgica, limitada eficacia terapéutica médica, deterioro de la calidad de vida de los pacientes, y mayor riesgo de desarrollo de cáncer colorectal (1). El objetivo de este artículo es entregar una revisión actualizada sobre las EII, poniendo énfasis en los avances en su patogenia, diagnósticos y tratamiento.

## EPIDEMIOLOGÍA

Las EII han presentado en las últimas décadas un aumento significativo en su incidencia y prevalencia tanto en países desarrollados como en vías de desarrollo. Esta tendencia no parece estar lejana en nuestro

ARTÍCULO RECIBIDO: 15-04-08

ARTÍCULO APROBADO PARA PUBLICACIÓN: 28-07-08

país, un estudio publicado recientemente sugiere un aumento en el diagnóstico de estas enfermedades en los últimos años (1). Las variaciones en la incidencia de las EII entre los diferentes estudios traduce probablemente la influencia de los diferentes factores genéticos y ambientales en la etiopatogenia de estas enfermedades. La CU presenta una incidencia en Estados Unidos de 10-20 nuevos casos por 100.000 habitantes con una prevalencia de 150 a 250 casos por 100.000 habitantes, la edad de inicio de la CU es bimodal con un ascenso mayor entre los 20-40 años y un ascenso menor después de los 60 años. La EC presenta una incidencia en Estados Unidos de 5-6 casos nuevos por 100.000 habitantes y una prevalencia de 150 a 200 casos por 100.000 habitantes. El promedio de edad al diagnóstico de EC varía pero generalmente afecta a pacientes entre la 2da y 3era década de la vida, con un segundo aumento pequeño entre los 50-60 años. Ambos cuadros también pueden afectar a pacientes jóvenes adultos, adolescentes y niños.

Existen variaciones étnicas en relación a la frecuencia de la EII siendo más frecuente en judíos Ashkenazi, los que presentan un riesgo 2-8 veces mayor que otras poblaciones. Diferencias geográficas, Norte-Sur, han sido sugeridas en algunos estudios, sin embargo diferencias en el desarrollo socioeconómico de áreas urbano-rurales parecen ser factores más importantes, disminuyendo el impacto del origen étnico de los pacientes (2).

Los estudios epidemiológicos de las EII no se limitan solamente al análisis de la incidencia y prevalencia de estas enfermedades, sino que trata además de identificar factores ambientales asociados a su aparición y modificación de su historia natural y estudiar a fondo sus repercusiones a nivel social, económico y de salud. Disponer de datos epidemiológicos es indispensable para poder realizar estudios acerca de los diferentes factores etiológicos, historia natural y evaluación de la efectividad de los tratamientos. Pese al esfuerzo individual y de grupos de trabajo (3, 4), actualmente no contamos con datos epidemiológicos de calidad que permitan determinar el número real de pacientes con EII atendidos en nuestro país.

#### DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS GENERALES

El término EII incluye una amplia variedad de presentaciones y manifestaciones clínicas cuya característica principal es la inflamación crónica del tubo digestivo en diferentes áreas. La cronicidad en el curso clínico de las EII consiste en alternar períodos de inactividad o fase de remisión, con períodos de actividad de diferente intensidad (leve-moderada o severa). Actualmente el concepto de EII engloba tres entidades: la EC, la CU y la colitis indeterminada, que a pesar de ser diferentes entre sí, poseen características comunes que en muchas ocasiones hacen difícil diferenciarlas. Para poder realizar el diagnóstico diferencial entre estas entidades es necesario apoyarse en las características clínicas, endoscópicas, histológicas, radiológicas, serológicas y en la evolución de la enfermedad a lo largo del tiempo.

Los síntomas y la gravedad de cada una de estas entidades depende-

rán de la extensión, localización, comportamiento, grado de actividad inflamatoria y la presencia de manifestaciones extraintestinales que se asocian a la enfermedad, aspectos que le confieren una importante heterogeneidad clínica y que obligan a subclasificarlas. Actualmente, las clasificaciones de la EII que se realizan se basan fundamentalmente en aspecto epidemiológicos (edad, raza) y clínicos (localización, fenotipo, gravedad), sin embargo es probable que en el futuro nuevas clasificaciones incluyan la presencia de marcadores serológicos y genéticos que permitan precisar con mayor exactitud el diagnóstico, localización, comportamiento clínico y respuesta terapéutica de cada paciente en particular.

La CU afecta de forma difusa a la mucosa del colon, salvo aquellos pacientes que se encuentran en tratamiento donde el compromiso puede ser segmentario. Esta inflamación comienza en el recto y se extiende hacia proximal en continuidad hacia el ciego deteniéndose de forma brusca en la válvula ileocecal. La extensión de la CU es variable, aproximadamente un 30 a 40% de los pacientes presentan un compromiso limitado al recto (proctitis), un 30 a 40% presentarán un compromiso hasta el ángulo esplénico (colitis izquierda) y el 20% restante presentará un compromiso que se extienda más allá del ángulo esplénico (pancolitis). En un estudio nacional que incluyó 181 pacientes con CU, 21% tenían una proctitis, 30% una proctosigmoiditis, 38% una colitis izquierda y un 28% una pancolitis (1). Estudios han demostrado que aproximadamente un 12% de los pacientes con proctitis pueden presentar un compromiso periapendicular (5), sin que esto signifique un peor pronóstico para el paciente o un riesgo de evolucionar a una EC con el tiempo. En ocasiones, principalmente en caso de pancolitis con compromiso hasta el ciego, se puede observar una ileitis distal leve; la que se denomina ileitis por reflujo (backwash ileitis). El determinar claramente la extensión del área comprometida permitirá definir el pronóstico y la mejor estrategia terapéutica para cada paciente.

La EC puede afectar a cualquier zona del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano. Las áreas que se comprometen con mayor frecuencia son el ileón terminal y el ciego. Se debe definir como áreas comprometidas aquellas que presenten úlceras aftoides, la presencia de eritema o edema no es suficiente para determinar que existe compromiso de esa área. El compromiso del íleon de manera aislada se aprecia en un 30% de los pacientes; el compromiso ileocolónico en un 40%, compromiso de colon aislado en un 20% y el compromiso gastrointestinal alto sólo en un 5%. Aproximadamente un 60% de los pacientes con compromiso del colon presenta enfermedad a nivel del recto, sobre todo si existe compromiso perianal. En un estudio nacional que incluyó 57 pacientes con EC, 37% presentó sólo compromiso de íleon, 47% sólo colon, 19% ileocolónico y 4% compromiso esofágico (1). Además de su localización, la EC se caracteriza por tener un compromiso segmentario dejando áreas de la mucosa preservadas. La EC es una enfermedad transmural, por lo tanto, la pared intestinal se encuentra engrosada con compromiso de la mucosa, submucosa, muscularis propia, subserosa y la grasa mesentérica. Este compromiso transmural explica los diferentes fenotipos de los pacientes, ya sea inflamatorio, estenosante

y penetrante (fístulas y abscesos). Las fístulas se definen como comunicaciones anormales entre la luz del intestino y el mesenterio, entre asas intestinales, vísceras huecas, pared abdominal y piel. Los abscesos intrabdominales, aproximadamente en un 25% de los pacientes, corresponden a perforaciones cubiertas al adherirse la serosa inflamada a la serosa normal. La estenosis es una disminución del lumen intestinal producto del proceso inflamatorio de la mucosa. Un aspecto a considerar es que los patrones clínicos varían a lo largo del tiempo y pueden pasar de una categoría a otra durante el seguimiento de los pacientes. Por este motivo se recomienda un seguimiento mayor a los cinco años para poder definir claramente el fenotipo de los pacientes.

La EC es clínicamente muy heterogénea y con una importante variedad demográfica, clínica y fenotípica lo que ha obligado a subclasificar a los pacientes según edad al diagnóstico, localización y el fenotipo de la enfermedad (Tabla 1). La edad de aparición precoz se asocia con compromiso más extenso, mayor frecuencia de afectación de intestino delgado y compromiso de tracto digestivo alto.

La colitis indeterminada corresponde aproximadamente a un 10-15% de los pacientes con EII. Esta entidad afecta exclusivamente al colon y se plantea cuando el cuadro clínico y los criterios endoscópicos, radiológicos, serológicos e histológicos (incluyendo la pieza operatoria) no permiten diferenciar entre una CU o una EC. Estudios actuales plantean que se trata de una entidad independiente de la CU y de la EC, con una evolución postoperatoria que es más desfavorable que pacientes con CU sometidos a coloproctocolectomía (6).

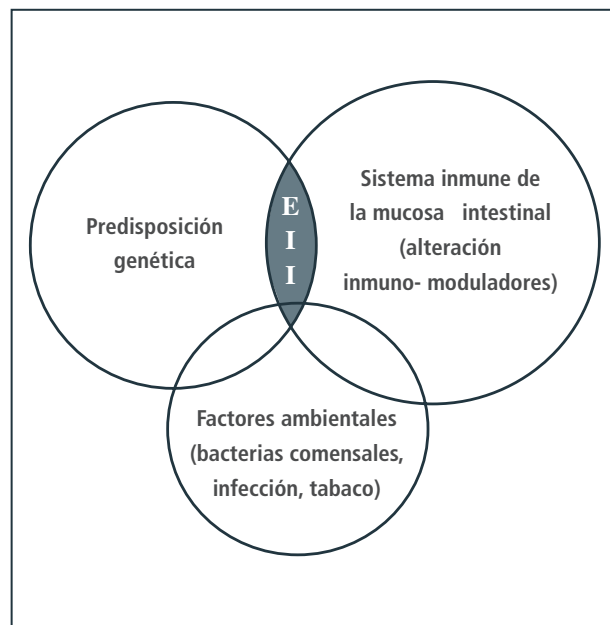
#### ETIOPATOGENIA

La etiología de las EII es desconocida. Estudios han sugerido que el desarrollo de la EC y de la CU es el resultado de la interacción de factores genéticos con factores ambientales los que actúan sobre el sistema inmunomodulador presente en la mucosa gastrointestinal provocando un ciclo continuo de inflamación (Figura 1). La mucosa intestinal es una barrera funcional entre el medio interno y las bacterias localizadas en el lumen intestinal. La presencia constante de antígenos bacterianos mantiene al sistema inmune de la mucosa en un estado de inflamación controlada. La injuria de la mucosa se debe a un quiebre de la inmunoregulación a este nivel por una respuesta inmunológica excesiva a los antígenos bacterianos o un déficit en la respuesta inmunológica después de una infección por un patógeno. El balance inflamatorio de la mucosa depende de la población de citocinas, la cual es variable y está influenciada por factores genéticos y ambientales, incluyendo la composición de la flora bacteriana luminal. En la CU aunque no existe un patrón de citocinas predominante, parece existir una tendencia hacia un patrón  $T_H2$ . Por el contrario en la EC existe un patrón excesivo de tipo  $T_H1$  proinflamatorio. Estudios han demostrado que una nueva clase de linfocitos T adyuvantes llamados  $T_H17$  se encuentran elevados en modelos experimentales de colitis y en pacientes con EC. Además de las alteraciones en el patrón de citocinas, estudios han demostrado la presencia de alteraciones en el patrón inmune humoral (7) y en las células dendríticas en pacientes con EII (8).

**TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE MONTREAL PARA LA ENFERMEDAD DE CROHN (6)**

Edad al diagnóstico (A)	
A1: Menor de 16 años A2: 17-40 años A3: Mayor de 40 años	
Localización (L)	Modificada por compromiso gastrointestinal (GI) alto (L4)
A1: Menor de 16 años A2: 17-40 años A3: Mayor de 40 años	L1 + L4 Ileon terminal + GI alta L2 + L4 Colon + GI alta L3 + L4 Ileon-colon + GI alta
Comportamiento (C)	Modificado por enfermedad perianal (p)
B1: Inflamatorio B2: Estenosante B3: Penetrante	B1p Inflamatorio + perianal B2p Estenosante + perianal B3p Penetrante + perianal

**FIGURA 1. MODELO DE FACTORES PRESENTES EN LA PATOGENESIS DE LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES**



EII: Enfermedades Inflamatorias Intestinales.

Dentro de los factores ambientales el tabaco es el que afecta de manera más consistente la evolución de las EII, confiriendo un factor protector en pacientes con CU, pudiendo incluso desencadenarse una crisis con la suspensión del tabaco. El tabaco aumenta el riesgo de desarrollar EC, además puede aumentar la severidad e incidencia de recaídas posterior a cirugía (9). Los mecanismos por los cuales el cigarrillo afecta la evolución de las EII no se conocen. Otros factores ambientales relacionados son el factor protector de la apendicetomía sobre el desarrollo de CU, principalmente cuando la cirugía ha sido realizada en la infancia (5). Los antiinflamatorios no esteroideos pueden desencadenar crisis (6) y los anticonceptivos orales favorecen el riesgo de microtrombosis en la mucosa y submucosa de los pacientes con EII (4).

Sin duda los estilos de vida modernos de las sociedades industrializadas han alterado el patrón de exposición microbiana a nivel intestinal, teniendo importantes repercusiones en el desarrollo y educación del sistema inmune. Es la pérdida de la tolerancia inmunológica a la flora bacteriana luminal la que produce una respuesta inmunológica alterada con daño de la mucosa gastrointestinal. Estudios han determinado que la microbiota en pacientes con EII presenta una mayor concentración de bacterias adheridas a la mucosa que en sujetos sanos, inestabilidad inmunológica a nivel local y reducción de la biodiversidad de la flora bacteriana (7).

Existe evidencia que la CU y la EC son cuadros genéticamente relacionados en la cual algunos factores son compartidos pero otros son específicos de cada condición. Patrones de agregación familiar y frecuencia de concordancia entre gemelos homocigotos es más marcada en EC (44-50%) vs. CU (6-14%). Familiares directos de primer grado de pacientes con EC tienen un riesgo 10 veces mayor de presentar una EII. Más de diez genes han sido asociados con EII, de estos la mayor parte está asociada con la EC. El primer gen relacionado con la susceptibilidad de desarrollar una EC fue el gen NOD2/CARD15, que codifica una proteína que se expresa en monocitos, macrófagos, células dendríticas, células epiteliales y células de Paneth (13). La proteína CARD15 es importante en el reconocimiento intracelular de productos bacterianos tipo peptidoglicano, lo que estimula la secreción de péptidos antimicrobianos, incluyendo las alfa-defensinas, que protegen a la mucosa de la invasión bacteriana. La expresión de estas defensinas se encuentra disminuida en pacientes con EC, principalmente en pacientes con mutaciones del gen CARD15. La prevalencia de variantes CARD15 varía en rangos de 35-45%, y estas variantes han sido asociadas a enfermedad ileal, edad joven al inicio y fenotipo estenosante. El riesgo relativo de desarrollar una EC es 2-3 veces cuando existe una mutación, pero puede aumentar 20-40 veces si existen dos mutaciones (13). En un estudio nacional que incluyó 22 pacientes con EC y 22 con CU, el análisis del gen NOD2/CARD15 reveló la presencia del alelo 702Trp en dos pacientes con EC (heterocigoto), el alelo 1007fsinsC en un paciente con EC (heterocigoto), mientras el alelo 908Arg fue encontrado en un paciente con CU (14).

En CU y EC, estudios han sugerido la asociación con regiones HLA,

destinada a la inmunoregulación y a la presentación de antígenos, sin embargo los estudios aún son inconsistentes, débiles y heterogéneos. Otros genes asociados a las EII son el transportador proteico de cationes orgánicos y carnitina (OCTN) tipo 1 y 2, el gen CARD4 y el polimorfismo de los receptores Toll-like tipo 4 transmembrana. En un estudio nacional que incluyó 44 pacientes con EII, la presencia del alelo TLR4 299Gly fue encontrado en dos pacientes, uno con EC y el otro con CU (14). Aunque las repercusiones clínicas de una evaluación genética permanecen aún limitadas, la investigación genética ha permitido entender mejor la heterogeneidad clínica y las complejas interacciones entre los factores genéticos y ambientales en las EII.

#### CUADRO CLÍNICO

El inicio de los síntomas en pacientes con CU es generalmente gradual e intermitente, resultando cada vez más persistente y severo. La diarrea con sangre y/o mucus y la rectorragia son los síntomas cardinales de la CU, presentes en el 90% de los pacientes. Otros síntomas incluyen la presencia de pujo y tenesmo rectal principalmente en pacientes con compromiso distal y la diarrea nocturna. Malestar y dolor abdominal son generalmente leves y un aumento en su severidad debe plantear la presencia de alguna complicación. Casos de constipación pueden ser referidos en pacientes con compromiso de recto (proctitis). El examen físico no presenta características destacables en pacientes con crisis leve a moderada. El uso de la Clasificación de Truelove y Witts permite determinar la severidad de la CU (Tabla 2). A diferencia de la EC, la presencia de compromiso perianal no es característica en la CU y junto con la presencia de fístulas obliga a descartar la presencia de EC (15). A diferencia de la CU (Tabla 3), la EC puede afectar desde la boca hasta el ano en una manera discontinua y transmural con una preferencia por el ileón terminal y el colon ascendente. La diarrea en la EC es multifactorial incluyendo compromiso colónico, malabsorción de sales biliares. También destacan la baja de peso, fatiga, anemia, fiebre, aftas, dolor abdominal, y enfermedad perianal. Este último compromiso se da en el 20-80% de los pacientes con EC, quienes presentan abscesos, fístulas, fisuras todas con una considerable morbimortalidad. La EC puede tener diferentes fenotipos ya sea de tipo inflamatorios, fistulizante o penetrante cada uno con manifestaciones clínicas diferentes. Las fístulas en pacientes con EC pueden ser simples (fístula perianal) o complejas (fístula colovaginal, colovesical, etc) (Tabla 4). De manera similar a la CU, en la EC se ha tratado de utilizar instrumentos que permitan medir la actividad de la enfermedad. Actualmente el CDAI (Crohn's Disease Activity Index) sigue siendo el más utilizado en los ensayos clínicos e incluye ocho variables, siete de ellas clínicas y sólo un parámetro de laboratorio (Tabla 5). Entre las críticas a este índice de actividad están su subjetividad y que su cuantificación requiere la evaluación de siete días por lo que resulta poco útil en un paciente ingresado al hospital. Por esta razón algunos autores han sugerido clasificar a los pacientes con EC de acuerdo a la severidad o gravedad de su crisis (Tabla 6) (16).

Las EII han sido asociadas con otras enfermedades autoinmunes tales como la psoriasis, espondilitis anquilosante, esclerosis múltiples, enfer-

**TABLA 2. CLASIFICACIÓN CLÍNICA DE SEVERIDAD DE TRUELOVE - WITTS MODIFICADA PARA COLITIS ULCEROSA**

Variable	1 punto	2 puntos	3 puntos
Número de deposiciones	< 4/día	4-5	≥ 6
Sangre en deposiciones	Intermitente	Frecuente	Continua
Temperatura (°C)	< 37°C	37- 37.8°C	> 37.8°C
Frecuencia cardiaca	< 80 por minuto	80-90 por minuto	> 90 por minuto
Hemoglobina (g/L):			
Hombres	>14	10-14	<10
Mujeres	>12	9-12	<9
Velocidad de Sedimentación (mm/h)	< 15	15-30	> 30

Puntaje Total: 6: Enfermedad inactiva; 7-10 puntos: Crisis leve; 11-14. Crisis moderada; 15-18: Crisis grave.

**TABLA 3. DIFERENCIAS CLÍNICAS ENTRE COLITIS ULCEROSA Y ENFERMEDAD DE CROHN**

	ENFERMEDAD DE CROHN	COLITIS ULCEROSA
<b>Cuadro clínico:</b>		
Rectorragia	+/-	+++
Masa abdominal	+++	-
Dolor abdominal	+++	+
Disminución de peso	++	+
Fiebre	+	+
Fístulas	Frecuente	Infrecuente
Abscesos	Frecuente	Excepcional
Compromiso perianal	Frecuente	Inusual
Estenosis intestinal	Frecuente	Infrecuente
<b>Endoscopia</b>		
Distribución de las lesiones	Discontinua	Continua
Compromiso rectal	50%	95%
Úlceras	Sí (sacabocados/aftas)	Sólo en casos graves
Estenosis del lumen	Frecuente	Infrecuente
Pseudopólipos	Infrecuente	Frecuentes
Compromiso de ileón terminal	Frecuente	10% (ileitis por reflujo)
<b>Anatomía Patológica</b>		
Distribución	Parcheada	Difusa
Compromiso	Transmural	Mucosa (submucosa)
Abscesos cripticos	Ocasional	Frecuente (típico)
Granulomas	Característico (sólo 30-50%)	Extremadamente rara

**TABLA 4. CLASIFICACIÓN DE LA FÍSTULAS**

<b>FÍSTULAS SIMPLES</b>
- Baja (superficial, interesfinteriana, transesfinteriana baja) - Orificio externo único - Sin presencia de dolor ni fluctuación (¿Absceso?) - ¿Actividad rectal?
<b>FÍSTULAS COMPLEJAS</b>
- Altas (interesfinteriana o transesfinteriana alta, supra o Extraesfinteriana) - Múltiples orificios - Dolor/Fluctuación - Actividad rectal - Recto vaginal - Estenosis anal

medad celiaca y artritis. Además, asociaciones genéticas como el Síndrome de Turner, Hermansky-Pudlak han sido sugeridas en la EC (15).

#### MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES

Las manifestaciones extraintestinales pueden ocurrir en un 5-10% de los pacientes con EII (Tabla 7), algunas son complicaciones o manifestaciones secundarias de la actividad inflamatoria, o efectos adversos al tratamiento (5-ASA, azatioprina, anticuerpos monoclonales). La enfermedad articular (artropatía axial y periférica) es la manifestación crónica asociada a EII más frecuente, las cuales pueden estar relacionadas o no (espondilitis anquilosante y sacroileitis) con la actividad inflamatoria intestinal. Estudios han demostrado la asociación que existe entre el compromiso articular y ocular con algunos antígenos HLA, apoyando aún más la importancia del factor genético en las EII. Ciertas manifestaciones extraintestinales, como el eritema nodoso, pueden ocurrir al momento del diagnóstico o previo a este. El pioderma gangrenoso, a diferencia del eritema nodoso, tiene un curso clínico que es indepen-

**TABLA 5. CÁLCULO DEL ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD DE CROHN (CAI)**

	Días							Suma x factor: Subtotal
	1	2	3	4	5	6	7	
1. N° heces líquidas o muy blandas								2
2. Dolor abdominal (0: bueno; 1: regular; 2: moderado; 3: grave)								5
3. Estado general (0: bueno; 1: regular; 2: malo; 3: muy malo; 4: terrible)								7
4. N° de manifestaciones clínicas: - Artritis / Artralgias - Iritis / Uveitis - Eritema nodoso / pioderma / aftas - Otras fístulas - Fiebre > 38.5° en la última semana								20
5. Uso de antidiarreicos (0: no; 1: sí)								30
6. Masa abdominal (0: no; 1: sí)								10
7. Hematocrito Hombre (47%)/Mujer (42%) – Valor actual								6
8. Peso corporal ----- Peso estándar 5 por debajo del peso estándar								1
								<b>CAI Total:</b>

Los apartados 1, 2 y 3 hacen referencia a lo ocurrido al paciente en los siete días previos a la consulta. Tras la suma se obtendrá una puntuación que corresponderá a: CDAI < 150: inactivo; CDAI 150-220: crisis leve; CDAI >220: crisis moderada y CDAI >450: crisis severa.

**TABLA 6. CRITERIOS DE GRAVEDAD DE LA ENFERMEDAD DE CROHN**

Leve	Moderada	Severa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equivalente a un CDAI de 150-220.</li> <li>• Manejo ambulatorio, posibilidad de comer o ingerir líquido, disminución de &lt;10% del peso.</li> <li>• Sin obstrucción, fiebre, deshidratación, masa abdominal o malestar abdominal.</li> <li>• PCR generalmente cerca del límite superior normal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equivalente a un CDAI de 220-450.</li> <li>• Vómitos intermitentes, baja de peso &gt;10%. Tratamiento de la crisis leve es ineficaz.</li> <li>• Masa abdominal. Sin obstrucción.</li> <li>• PCR sobre el límite superior normal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Equivalente a un CDAI &gt; 450.</li> <li>• Compromiso ponderoestatural importante con IMC &lt;18 Kg.</li> <li>• Evidencia de obstrucción o masa.</li> <li>• Síntomas se mantienen pese a tratamiento intensivo.</li> <li>• PCR aumentada.</li> </ul>

**TABLA 7. MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES DE LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES**

ÓRGANO O SISTEMA	CONDICIÓN
<b>Piel</b>	Eritema nodoso <sup>a</sup> Pioderma gangrenoso <sup>a,b</sup>
<b>Articulación</b>	Artritis periférica <sup>a</sup> Sacroileitis Espondilitis anquilosante
<b>Ocular</b>	Iritis Uveítis Episcleritis <sup>a</sup>
<b>Biliar</b>	Colelitiasis Colangitis esclerosante primaria <sup>b</sup> Colangiocarcinoma <sup>b</sup>
<b>Renal</b>	Litiasis Amiloidosis
<b>Vascular</b>	Trombosis arterial y venosa

<sup>a</sup>Varía con actividad intestinal.

<sup>b</sup>Más frecuente en Colitis ulcerosa.

diente de la actividad de la EII. La colangitis esclerosante primaria es la complicación hepática más frecuente en pacientes con EII, siendo además un factor de riesgo para cáncer colorectal y colangiocarcinoma. A diferencia de otras manifestaciones extraintestinales, la colangitis esclerosante primaria, colangiocarcinoma y el pioderma gangrenoso son más frecuentes en CU que en EC. Complicaciones como la colelitiasis y la litiasis renal (por cálculos de oxalato de calcio) se presentan en pacientes con EC y compromiso del intestino delgado (17).

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la CU y EC se basa en la presencia de un cuadro clínico sugerente apoyado por alteraciones encontradas a la endoscopia, histología, radiología y serología (18). La presencia de anemia, elevaciones de la velocidad de sedimentación, proteína C reactiva, glóbulos blancos y plaquetas permitirán determinar de manera indirecta el nivel de severidad de la actividad de la EII (Tabla 2).

La colonoscopia es el principal método diagnóstico de las EII. En la CU se ve la mucosa edematosa, granular, hiperémica, friable y en caso de mayor severidad se aprecian úlceras de tamaño variable (Tabla 8) (19). En pacientes con una larga evolución se pueden apreciar "pseudopolipos" o pólipos inflamatorios que es mucosa reparativa debido a la confluencia de mucosa ulcerada. Aunque los "pseudopolipos" no poseen el riesgo evolucionar a cáncer, la vigilancia de la displasia de la mucosa puede ser más difícil (20). En pacientes con CU de larga evolución es frecuente encontrar la pérdida de las haustras y un colon de menor longitud. La colonoscopia permite determinar la extensión del compromiso de la CU de tal manera que el compromiso aislado de la mucosa rectal corresponderá a una proctitis, el compromiso de recto y sigmoideas a una proctosigmoiditis, el compromiso hasta ángulo esplénico a una colitis izquierda y el compromiso continuo hasta más allá del ángulo esplénico a una pancolitis.

**TABLA 8. ÍNDICE ENDOSCÓPICO EN LA COLITIS ULCEROSA**

<b>0: Inactividad</b>	Distorsión o ausencia del patrón vascular.
<b>1: Leve</b>	Eritema focal o continuo. Friabilidad.
<b>2: Moderada</b>	Moderado: fibrina. Úlceras menores a 5 mm.
<b>3: Severa</b>	Úlceras mayores a 5 mm: hemorragia espontánea.

En la EC el compromiso colonoscópico es segmentario, dejando entre áreas comprometidas mucosa de aspecto normal. En etapas iniciales se pueden apreciar erosiones y úlceras aftoideas las cuales pueden llegar a ser más profundas y de mayor longitud en casos más severos. Toda colonoscopia debe ser en lo posible completa y con evaluación del máximo de longitud del ileón terminal; el compromiso de la mucosa ileal puede permitir el diagnóstico diferencial con la CU. Nuevas técnicas endoscópicas como la endoscopia por cápsula y la enteroscopia con doble balón han permitido aumentar sobre el 30% el rendimiento diagnóstico en lesiones de intestino delgado al compararlas con los métodos radiológicos. La enteroscopia con doble balón permite además de evaluar la mucosa, tomar biopsias permitiendo un diagnóstico más exacto (18).

Estudios radiológicos como el enema baritado permite determinar la extensión y presencia de complicaciones de la EII (estenosis, fistulas, cáncer colorectal (CCR)). Todo paciente con EC debería tener a lo menos una evaluación con tránsito intestinal, usualmente al inicio del diagnóstico. Estudio con scanner de abdomen y pelvis permitirá evaluar el compromiso transmural en caso de EC o una CU severa o fulminante y descartar complicaciones. La enteroclasia por tomografía computarizada o resonancia magnética también ha permitido mejorar la evaluación de la mucosa de intestino delgado, permitiendo una mejor evaluación en los pacientes con EC y un probable compromiso de estos segmentos (18).

Aunque la EC y la CU no son reconocidas como enfermedades autoinmunes, varios anticuerpos contra componentes bacterianos y autoantígenos han sido descritos en pacientes con EII. Una variedad de estos marcadores serológicos han emergido como una posible herramienta en el diagnóstico y pronóstico de la EC y CU. Estos test de laboratorio incluyen el anticuerpo anti-citoplasma de los neutrófilos con tinción perinuclear (p-ANCA); anticuerpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA); anticuerpo porina-C de la membrana (OMPc); anticuerpo I2 (homólogo al factor transcriptor de las bacterias); y anticuerpos contra varios epítopos de los carbohidratos de la pared celular de bacterias y hongos. Estudios han demostrado que el marcador p-ANCA puede estar presente en el 40 a 80% de los pacientes con CU versus un 5 a 25% en paciente con EC y un 3 a 4% en personas sanas (21 y 22). Títulos elevados de los anticuerpos ASCA IgA e IgG pueden ser encontrados en el 50 a 80% de los pacientes con EC en comparación con el 2 a 14% en pacientes con CU y 1 a 7% de las personas sanas (21). Otros han sugerido que la combinación de ambos marcadores puede ser de ayuda en pacientes en quienes la distinción entre EC y CU no puede ser realizada con las técnicas diagnósticas convencionales (21). La presencia de estos marcadores no guarda relación con la actividad de la EII. Estudios han planteado que la respuesta de los pacientes con EC al Infliximab es menor en los que presentan títulos p-ANCA positivos en comparación con aquellos p-ANCA negativos (23).

## HISTOLOGÍA

Aunque a menudo la histología no puede confirmar el diagnóstico clí-

nico o endoscópico de EC o CU, la anatomía patológica sigue siendo una de las herramientas diagnósticas fundamentales en el diagnóstico y evaluación de los pacientes con EII. Para un diagnóstico anatomopatológico confiable deberán obtenerse biopsias de cinco sitios del colon (incluyendo el recto) y el íleon, idealmente en frascos separados. Además será necesario que el patólogo tenga el máximo de información sobre los antecedentes del paciente antes de entregar su opinión sobre las biopsias de la mucosa de colon e íleon.

El primer objetivo es poder determinar la presencia de una enfermedad crónica la que estará dada por la presencia de un acortamiento y ramificación de las glándulas con pérdida del paralelismo entre ellas y un filtrado inflamatorio crónico difuso. Junto a estos elementos de cronicidad podrán estar presentes, en caso de una crisis, elementos que plantearán un compromiso agudo como son la presencia de abscesos críticos, inflamación de las criptas (criptitis) y úlceras de profundidad variable, disminución de las células espumosas y la presencia de un filtrado polimorfonuclear. Estas alteraciones pueden estar presentes tanto en pacientes con CU como en pacientes con EC y compromiso de colon.

En general el anatomopatólogo podrá realizar sin información clínica el diagnóstico correcto de CU en el 64% de los casos con biopsias rectales exclusivamente y en un 74% de los casos cuando se disponen de múltiples biopsias de diferentes segmentos del colon incluyendo el íleon. Con una información clínica confiable el diagnóstico correcto se puede alcanzar en el 90% de los casos (24). El compromiso continuo y progresivo desde la mucosa rectal hacia proximal es característico de la CU, sin embargo la apariencia macroscópica puede estar determinada por el estadio de la enfermedad y el tratamiento. A pesar de su nombre en la CU la inflamación de la mucosa es mucho más característica que la ulceración. De hecho esta última es más frecuente en pacientes con CU severa. En la CU las úlceras que son generalmente superficiales, siendo más profundas en pacientes con crisis severa, fulminante o megacolon tóxico. Macroscópicamente se aprecia eritematosa, friable, granular y con evidencias de fibrina, erosiones y hemorragia según la severidad de la crisis.

El compromiso en la EC es transmural afectando la mucosa, submucosa, muscular y serosa. La inflamación de la mucosa, de longitud variable, es en parche y focal. La lesión macroscópicamente más precoz es la úlcera aftoidea. Compromiso de mayor evolución mostrará la presencia de úlceras mayores y serpiginosas. La combinación de úlceras longitudinales y transversales en una mucosa edematosa es la responsable del aspecto característico en empedrado. En el intestino delgado estas úlceras se encuentran con mayor frecuencia en el borde mesentérico. La grasa mesentérica también se encuentra comprometida y rodea parcialmente el intestino. La presencia de fisuras, sobre todo profundas, en las biopsias son características de la EC. Granulomas no caseificantes han sido encontrados en el 15-50% de los pacientes. Estos no son patognomónicos de EC y han sido encontrados en pacientes con tuberculosis, sarcoidosis, cuerpo extraño, etc. Es posible encontrar agregados linfoides sin centro germinal (25).



**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

No existe un único marcador clínico, histológico, radiológico o serológico diagnóstico de CU o EC. De hecho el diagnóstico de EII requiere considerar la presencia de un cuadro clínico compatible, la presencia de síntomas extraintestinales, demostración de cronicidad y alteraciones en los métodos de diagnóstico. El diagnóstico diferencial incluye cuadros inflamatorios donde destacan las infecciones bacteriana, parasitarias y virales, neoplasias, isquémicas, radioterapias, secundarias a uso de antiinflamatorios no esteroideos, hiperplasia linfoide, enfermedad de Bechet, etc. (Tabla 7). El diagnóstico diferencial entre CU y EC puede ser difícil cuando existe solo compromiso de recto y colon. La combinación de las alteraciones endoscópicas, radiológicas, histológicas y serológicas habitualmente son suficientes para permitir un diagnóstico diferencial, sin embargo en un 10-15% de los casos la colitis se mantendrá como no clasificable o indeterminada (Tabla 9) (26).

**POUCHITIS**

La frecuencia de desarrollar pouchitis o inflamación del reservorio después de la colectomía con anastomosis ileoanal aumenta con la duración del seguimiento, llegando a ser de 50% a los 10 años. El principal tratamiento son los antibióticos. Alternativas al tratamiento antibiótico son los 5-aminosalicilatos, esteroides tópicos, o drogas inmunosupresoras. Estudios han demostrado la efectividad y seguridad de los probióticos en el tratamiento de profilaxis de recurrencia de pouchitis (27).

**MEGACOLON TÓXICO**

El megacolon tóxico es una emergencia y puede ocurrir como complicación de cualquier colitis severa. Factores de riesgo asociados a esta complicación incluye el uso de anticolinérgico, opiáceos, hipokalemia y enema baritado o colonoscopia en los cuadros de colitis fulminante. Existe adelgazamiento de la pared colónica y parálisis motora. Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, timpanismo y ausencia de

ruidos hidroaéreos. El diagnóstico es confirmado por una radiografía de abdomen que muestra una dilatación del colon derecho y transversal, no obstructiva, mayor a 6 cms. (28). La presencia de gas en la pared es un signo ominoso. El tratamiento debe ser inmediato e incluirá una suspensión de cualquier fármaco precipitante, corrección de alteraciones hidroelectrolíticas, antibióticos de amplio espectro, descompresión con sonda rectal y nasogástrica y cambios en la posición del paciente. La colectomía de emergencia será indicada en caso de no existir resolución.

**OSTEOPOROSIS Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Pacientes con EII, principalmente con EC y compromiso de íleon, poseen un mayor riesgo de osteoporosis cuyo mecanismo es multifactorial (inflamación, malnutrición, esteroides). Pacientes deben ser manejados de manera adecuada con suplementos de calcio, vitamina D y eventualmente con bifosfonatos. Se sugiere realizar densitometría ósea de manera reglada en pacientes con EII, sobre todo en aquellos con factores de riesgo (29).

**FERTILIDAD Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Las EII pueden disminuir la fertilidad en las mujeres. La enfermedad activa puede aumentar la frecuencia de abortos espontáneos, parto prematuro. La evidencia, aunque limitada, sugiere que la mayoría de los fármacos no tiene efectos adversos sobre el embarazo o recién nacido y ciertamente parecen ser de menor riesgo que la enfermedad activa. La sulfasalazina debe ser suspendida en los hombres si existe deseo de tener hijos ya que puede producir alteraciones en los espermios (30).

**CÁNCER COLORECTAL Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

Pacientes con EII presentan un mayor riesgo de desarrollar CCR (20). La magnitud del riesgo de CCR en pacientes con EII aumenta con la mayor duración, extensión de la enfermedad, severidad de la inflamación en el tiempo, presencia de colangitis esclerosante primaria, edad joven al

TABLA 9. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS INTESTINALES		
Ileitis	Colitis	Proctitis
EC Isquemia AINE Yersinia Tuberculosis Linfoma Enfermedad de Behçet	EC vs CU Bacterianas Parasitarias Virales AINE Isquemia Actínica	EC vs CU Actínica Herpes Neiseria Clamidia Linfogranuloma

EC: Enfermedad de Crohn; CU: Colitis ulcerosa; AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

diagnóstico, historia familiar de CCR y posiblemente la presencia de backwash ileitis. Estudios han demostrado que el riesgo de CCR es similar, a igual extensión, en pacientes con CU y EC. Además pacientes con EC con compromiso de intestino delgado poseen un riesgo mayor de desarrollar adenocarcinoma en áreas comprometidas. La vigilancia colonoscópica ha sido sugerida para el diagnóstico precoz de CCR, sin embargo esta es imperfecta porque algunos pacientes desarrollarán CCR a pesar de la vigilancia. Además la vigilancia no ha demostrado disminuir la mortalidad del cáncer asociado a colitis. Los avances endoscópicos como la endoscopia con alta resolución y la cromoendoscopia podrían permitir una mejor exactitud en la vigilancia de pacientes con EII y factores de riesgo asociado. Estudios han sugerido que los aminosalicilatos, ácido fólico y ácido ursodeoxicólico podrían tener un factor protector contra la el CCR. Sobre un 95% de los focos de displasia en pacientes con EII ocurre en mucosa plana. Lesiones polipoideas en pacientes con EII deben ser tratadas de acuerdo la presencia de inflamación de la mucosa vecina a esta. Adenomas esporádicos o masas similares a adenomas pueden ser tratadas colonoscópicamente con polipsectomía o mucosectomía.

#### PRONÓSTICO

Cualquier enfermedad crónica es una situación de riesgo para la no adherencia al tratamiento. Esto resulta en un tratamiento subóptimo y un pobre control de la enfermedad. El éxito de un tratamiento depende directamente de la adherencia a este. En pacientes con EII existen varias circunstancias que pueden explicar la probabilidad de no adherencia al tratamiento como dificultad para seguir el tratamiento por múltiples fármacos y dosis, información insuficiente al paciente, evolución crónica de la EII, y períodos de inactividad. El curso clínico de los pacientes con EII es difícil de predecir, sin embargo estudios han sugerido que el riesgo de recaída a 1 año puede ser de 50%, incluso en pacientes que reciben tratamiento de mantención. En pacientes no tratados la frecuencia de recaída puede ser de 50-70% sobre un año.

El pronóstico de los pacientes con EII está en relación directa no sólo con una mejoría desde el punto de vista de los síntomas sino también con una regresión de las alteraciones endoscópicas. La mejoría de las alteraciones endoscópicas parece ser el objetivo terapéutico más importante en el tratamiento de la EII puesto que previene la aparición de complicaciones y significa una completa y más adecuada remisión.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Figueroa C, Quera R, Valenzuela J, Jensen C. Enfermedades Inflamatorias Intestinales: experiencia en dos centros chilenos. *Rev Med Chile*; 2005; 133: 1295-1304.
2. Ekbohm A. The epidemiology of IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: (Suppl 1). S32-34.
3. Registro Nacional de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal; validación de encuesta ACTECCU (Agrupación de Trabajo Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa). *Gastr Latinoam* 2005; 16: 342.
4. Slimming J, Alvarez M, Carvajal S, Lubascher J, Quera R, Vergara M, Silvia C, et al. Aproximación a la realidad nacional en enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastr latinoam* 2007; 18: 451.
5. Perry WB, Opelka FG, Smith D, Hicks TC, Timmmcke AE, Gathright JB, et al. Discontinuous appendiceal involvement in ulcerative colitis: pathology and clinical correlation. *J Gastrointest Surg* 1999; 3: 141-144.
6. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the Montreal World Congress of Gastroenterology: *Can J Gastroenterol* 2005; 19: (Supl. A): 5-36.
7. Beltrán C, Guerrero J, Castro P, Peralta A, Figueroa C, Quera R, Valenzuela R, Hermosos M. Papel del sistema inmune en el desarrollo de las enfermedades inflamatorias intestinales. *Gastr Latinoam* 2005; 16: 229-242.
8. Silva MA, Quera R, Valenzuela J, Salim SY, Söderholm JD, Perdue MH. Dendritic Cells and Toll-Like Receptors 2 and 4 in the Ileum of Crohn's Disease Patients. *Dig Dis Sci* 2007; Dec 13 [Epub ahead of print].
9. Miadd SS, Minor KS, Soto RE, Hornung CA, Galandiuk S. Smoking habits and inflammatory bowel disease: A meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1462-1471.
10. Koutroubakis IE, Vlachonikolis IG. Appendectomy and the development of ulcerative colitis: Results of a meta-analysis of published case-control studies: *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 171-176.
11. Forrest K, Symmons D, Foster P. Systemic review: Is ingestion of paracetamol and non-steroidal anti-inflammatory drugs associated with exacerbations of inflammatory bowel disease?. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1035-1043.
12. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 268-278.
13. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of CARD15 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-606.
14. Figueroa C, Peralta A, Herrera L, Castro P, Gutiérrez, Quera R, Valenzuela J, Hermoso MA. Polymorphisms in the Toll-like receptor 4 and CARD15/NOD2 in Chilean patients with inflammatory bowel

disease. *Cytokine Network* 2006; 17: 125-30.

15. Farrell RJ, Peppercorn MA. Ulcerative Colitis. *Lancet* 2002; 359: 331-340.

16. Stange E, Travis S, Vermeire S, Beglinger C, Kupcinkas L, Geboes K, et al. European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: definitions and diagnosis. *Gut* 2006; 55 (Supplement 1 ): i1-i15.

17. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR. Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4819-31.

18. Nikolaus S and Schreiber S. Diagnostic of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2007; 133: 1670-1689.

19. Snisky CA, Cort DH, Shanahan F, Powers BJ, Sessions JT, Pruitt RE, et al. Oral mesalamine (Asacol) for mildly to moderate active ulcerative colitis. A multicenter study. *Ann Intern Med* 1991; 115: 350-355.

20. Shanahan F, Quera R. CON: surveillance for ulcerative colitis-associated cancer: time to change the endoscopy and the microscopy. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1633-1636.

21. Bossuyt X. Serologic Markers in Inflammatory Bowel Disease. *Clin Chem* 2006; 52: 171-181.

22. Vergara MT, Cofré P, Cifuentes S, Pulgar U, Puebla C, Velasco S. Prevalencia de marcadores serológicos ANCA y ASCA en una población con colitis ulcerosa. *Rev Méd Chile* 2006; 134: 960-964.

23. Taylor KD, Plevy SE, Yang H, Landers CJ, Barry MJ, Rotter JI, et al. ANCA pattern and LTA haplotype relationship to clinical response to anti-TNF antibody treatment in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 120: 1347-1355.

24. Dejaco C, Osterreicher C, Angelberger S, Puspok A, Birner P, Poetzi R, et al. Diagnosis colitis: A prospective study on essential parameters for reaching a diagnosis. *Endoscopy* 2003; 35: 1004-1008.

25. Yantiss RK, Odze RD. Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology. *Histopathology* 2006; 48: 116-32.

26. Guindi M, Riddell RH. Indeterminate colitis. *J Clin Pathol* 2004; 57: 1233-44.

27. Pardi DS, Sandborn WJ. Systematic review: the management of pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 15: 23: 1087-96.

28. Gan SI, Beck PL. A new look at toxic megacolon: an update and review of incidence, etiology, pathogenesis, and management. *Am J*

*Gastroenterol* 2003; 98: 2363-2371.

29. Bernstein CN, Leslie WD, Leboff MS. AGA technical review on osteoporosis in gastrointestinal diseases. *Gastroenterology* 2003; 124: 795-841.

30. Kane S. Inflammatory bowel disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am* 2003; 32: 323-340.