



FEAD
FUNDACIÓN ESPAÑOLA
DEL APARATO DIGESTIVO



¿QUÉ TRATAMIENTO EXISTE PARA LA COLITIS ULCEROSA?

Actualmente no existe un tratamiento que cure de forma definitiva esta enfermedad, aunque si disponemos de medicamento que la controlan. El arsenal de medicamentos y procedimientos, que podemos usar ha ido aumentando con los años.

Dentro de los tratamientos que podemos usar para controlar la enfermedad encontramos:

- Salicilatos: sulfasalazina, mesalazina.
- Antibióticos.
- Corticoides:
 - +Acción sistémica: hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona, deflazacort y dexametasona.
 - +Acción tópica: beclometasona dipropionato, budesonida.
- Inmunomoduladores o inmunosupresores:
 - +Tiopurínicos: azatioprina y mercaptopurina.
 - +Metotrexato.
 - +Calcineurínicos: ciclosporina y tacrolimus.
- Pequeñas moléculas:
 - +Inhibidores de la Jak-quinasa: tofacitinib
- Terapias biológicas:
 - +Anti-TNF: infliximab, adalimumab y golimumab.
 - +Anti-Integrinas: Vedolizumab.
 - +Anti-Interleukinas 12 y 23: Ustekinumab.
- Granulocitoaféresis
- Tratamiento quirúrgico

¿QUÉ SON LOS SALICILATOS?

También se llaman aminosalicilatos. Dentro de estos encontramos la mesalazina (5-ASA) y la sulfasalacina. Son medicamentos que reducen la inflamación intestinal. Suelen ser el primer escalón de tratamiento en los brotes leves o moderados y son muy usados en el tratamiento de mantenimiento de la colitis ulcerosa.

Estos medicamentos se pueden usar por vía oral en forma de comprimidos, capsulas y granulados, o por vía rectal, en forma de supositorios, espumas y enemas. Las formulaciones rectales se suelen aplicar en aquellos casos donde la enfermedad esta limitada al colon izquierdo (colon descendente, sigmoide y recto). En algunas ocasiones puede ser necesario usar las dos vía de administración, precisando la vía oral y rectal.

Es muy importante mantener esta medicación una vez que se consigue el control del brote, ya que se ha comprobado que son medicamentos eficaces para prevenir recaídas y se postula un efecto protector frente al desarrollo de cáncer de colon.

¿SE PUEDEN USAR LOS ANTIBIOTICOS EN EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA?

El uso de los antibióticos en la colitis ulcerosa se suele reservar para aquellas situaciones que se pueden considerar complicaciones como son las fístulas y los abscesos, así como para el tratamiento de las reservoritis/cuffitis (inflamación del intestino que queda después de una cirugía donde se extirpa el colon, el tratamiento quirúrgico se verá más adelante). Los antibióticos más usados son el metronidazol, el ciprofloxacino y la rifaximina. Se pueden usar solos o combinándolos.

¿QUÉ PAPEL TIENEN LOS CORTICOIDES?

Los corticoide o glucocorticoides son fármacos antiinflamatorios muy eficaces en el control de los periodos de actividad o brotes de la enfermedad. Se pueden usar por vía oral, intravenosa y rectal durante algunas semanas, intentando la reducción progresiva de la dosis empleada hasta intentar suspenderlos.

Dentro de este grupo de fármacos tenemos:

- +Corticoides con acción sistémica: hidrocortisona, prednisona, metilprednisolona, deflazacort y dexametasona.
- +Corticoides con acción tópica: beclometasona dipropionato, budesonida.

Los de acción sistémica presentan efectos adversos entre los que se encuentran, efectos cosméticos como son aparición de acné, aumento del vello corporal, estrías, entre otras. Otros efectos secundarios son el nerviosismo, el insomnio, diabetes, cataratas e incluso osteoporosis. La mayoría de los efectos secundarios desaparecen al suspender el tratamiento. Respecto a la osteoporosis, para evitarla, cuando se inicia tratamiento con estos medicamentos se suele administrar suplementos de calcio y vitamina D. Los efectos secundarios en los de acción tópica son mínimos, dado su escaso efecto sistémico.

Cuando usamos los corticoides, según si existe respuesta a los mismo o no, y si se pueden dejar de usar se pueden definir unas situaciones:

-Corticoresistencia: es aquella situación, en la que pese a la administración de los medicamentos no existe respuesta.

-Corticodependencia: es aquella situación, en la que existe respuesta de la enfermedad inicialmente, pero reaparecen los síntomas inflamatorios al intentar suspender los corticoides o al poco tiempo de haberlos usado. Ante estas situaciones, se planteará el uso de otros tratamientos, que se describen más adelante.

¿QUÉ SON LOS INMUNOSUPRESORES?

Los inmunosupresores o inmunomoduladores, son medicamentos que intentan regular nuestro sistema inmune para controlar de una forma duradera la actividad de la colitis ulcerosa. Se suelen usar en un segundo escalón de tratamiento, cuando no existe respuesta a los corticoides (corticorresistencia) o cuando no podemos dejar de usarlos (corticorefractariedad).

Los inmunosupresores que usamos son:

-Inmunomoduladores tiopurínicos: azatioprina y mercaptopurina.

Son fármacos seguros, pero cuando se comienzan a usar se planifican visitas más frecuentes con estudios analíticos para prevenir la aparición de efectos no deseados como la anemia, la leucopenia o las alteraciones en el hígado como hepatitis medicamentosa. Otros aunque raros, no se pueden prevenir como son las pancreatitis aguda. Uno de sus desventajas es que su efecto no es tan rápido como los corticoides, siendo necesario esperar unas 12 semanas para apreciar efectos óptimos.

-Ciclosporina. Inmunomodulador calcineurínico. Se puede usar de forma intravenosa en los brotes graves donde no hay respuesta a corticoides, en pacientes que no han usado previamente la azatioprina o la mercaptopurina. Una vez controlado el brote agudo, se administra vía oral en paralelo a corticoides y la azatioprina o mercaptopurina. Si continúa la respuesta se eliminan la ciclosporina y los corticoides, manteniendo sólo la azatioprina o la mercaptopurina.

-Tacrolimus. Inmunomodulador calcineurínico. Se puede usar por vía oral o tópica en forma de enemas. Los datos de los estudios son muy limitados aunque favorables a su uso. Se reserva para situaciones concretas.

-Metotrexato. Los datos indican que no tiene papel en el manejo de la colitis ulcerosa.

¿QUÉ SON LAS PEQUEÑAS MOLÉCULAS?

Dentro de este grupo de fármacos tenemos aprobado el tofacitinib. Es un inhibidor de las Janus Kinasa (JAK), que son unas enzimas que intervienen en la cascada de la inflamación produciendo interleukinas (IL). Así el tofacitinib bloquea preferentemente la JAK-1 y JAK-3 impidiendo la producción de IL1, IL4, IL15 y IL21 impidiendo la diferenciación de los linfocitos T implicados en la inflamación. Este fármaco tiene la ventaja de que se administra por vía oral, en dosis de 5-10mg cada 12 horas. Además su efecto de acción es rápido. Se usa en situaciones de brotes moderados-graves.

¿QUÉ SON LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS?

Desde la introducción de los fármacos biológicos en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha cambiado el manejo de la misma. Se trata de una serie de nuevos medicamentos diseñados por ingeniería genética, a partir de cultivos celulares. Su peculiaridad radica en que actúan a nivel de algunos de los pasos concretos que intervienen en la inflamación de los tejidos del cuerpo, bloqueando la acción de moléculas claves de la inflamación. De una forma teórica, su acción es más fisiológica dentro del organismo con una diana concreta contra la que actúan. Con ellos no se consigue curar la enfermedad, pero se puede llegar a conseguir la desaparición o la reducción de la sintomatología y la desaparición de las lesiones mucosas.

No solo se usan en la enfermedad inflamatoria intestinal, sino que se usan en otras enfermedades con mecanismos inflamatorios como es el caso de la artritis reumatoide y la psoriasis.

¿DE QUÉ FÁRMACOS BIOLÓGICOS DISPONEMOS?

Actualmente disponemos de las siguientes familias de fármacos aprobados, según su mecanismo de acción para el tratamiento de la Colitis Ulcerosa:

-Anti-TNF:

- +Infliximab
- +Adalimumab.
- +Golimumab.

-Anti Integrinas:

- +Vedolizumab.

-Anti-Interleukinas 12 y 23:

- +Ustekinumab.

FÁRMACOS BIOLÓGICOS DE LA FAMILIA ANTI-TNF

-Infliximab, actúa contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). Su administración se realiza por vía intravenosa en un centro hospitalario, habitualmente en las Unidades de Hospital de Día, donde se acude de forma ambulatoria, se aplica la dosis y se marcha a casa tras la misma. Se suele usar en un periodo inicial llamado de inducción donde se administra con esquema 0-2 y 6 semanas y posteriormente se administra cada 8 semanas. Según la evolución de la enfermedad puede ser oportuno aumentar dosis o reducir el periodo de administración del medicamento, usándolo cada menos semanas. Se están desarrollando estudios con formulaciones subcutáneas con resultados prometedores.

-Adalimumab. Su mecanismo de acción es igual que el del Infliximab. Su administración se realiza con jeringas precargadas con la dosis oportuna de

forma subcutánea. No es necesario su aplicación en un centro hospitalario, se puede realizar en casa. Se administra una dosis inicial de 160mg, con administración a las dos semanas de 80mg. Posteriormente el mantenimiento se suele hacer con una administración de 40mg cada 2 semanas. Si se considera oportuno se puede aumentar la dosis o acortar el intervalo entre las dosis.

-Golimumab. Su mecanismo de acción es similar a los dos fármacos anteriores. Su administración se realiza con jeringas precargadas con la dosis oportuna de forma subcutánea. No es necesario su aplicación en un centro hospitalario, se puede realizar en casa. Se administra una inducción de 200 mg la semana 0 y se 100 mg en la semana 2. Posteriormente, para el mantenimiento se tiene en cuenta el peso del paciente, si es menor de 80 kg se administrarán 50 mg cada 4 semanas y si es mayor de 80 kg se administraran 100mg cada 4 semanas. Actualmente se pueden utilizar en situaciones de brote moderado-grave en pacientes que no han recibido un biológico como primera línea, o en los que se ha perdido eficacia a otros biológicos o han presentado reacciones secundarias que imposibilitan su uso.

FÁRMACOS BIOLÓGICOS DE LA FAMILIA DE LAS ANTIINTEGRINAS

-Vedolizumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal que bloquea la Integrina α 4 β 7 que se expresa en algunas poblaciones de linfocitos T. Se administra de forma intravenosa en las Unidades de Día de los Hospitales a dosis de inducción de 300mg en las semanas 0,2,6 y posteriormente un mantenimiento con 300mg cada 8 semanas. Dado su mecanismo de acción puede ser un poco más lento que los antiTNF en conseguir los resultados clínicos. Tiene un excelente perfil de seguridad con mínimo riesgo de infecciones oportunistas. Tiene el inconveniente de que es menos eficaz para controlar las manifestaciones extraintestinales asociadas a la colitis ulcerosa. Actualmente se puede utilizar en situaciones de brote moderado-grave en pacientes que no han recibido un biológico como primera línea, o en los que se ha perdido eficacia a otros biológicos o han presentado reacciones secundarias que imposibilitan su uso.

FÁRMACOS BIOLÓGICOS DE LA FAMILIA DE LAS ANTI-INTERLEUKINAS.

-Ustekinumab. Es un anticuerpo monoclonal anti interleucina (IL)-12/23 que actúa bloqueando los receptores de estas interleucinas, que se expresan en las células del sistema inmune. La dosis inicial se administra de forma intravenosa con dosis ajustada a peso (6mg/kg) y posteriormente se realiza un mantenimiento con 90mg por vía subcutánea cada 8 semanas. Presenta un excelente perfil de seguridad y eficacia. Actualmente se puede utilizar en situaciones de brote moderado-grave en pacientes que no han recibido un biológico como primera línea, o en los que se ha perdido eficacia a otros biológicos o han presentado reacciones secundarias que imposibilitan su uso.

¿DÓNDE SE USAN LOS BIOLÓGICOS? ¿CUÁL SERÍA EL ORDEN DE USO?

Estos medicamentos se suelen usar por médicos expertos, en situaciones en las que la enfermedad no se controla con otro tipo de medicación como los inmunosupresores o estamos ante una situación de gravedad que precisa una intervención más enérgica.

Actualmente, los más empleados son los de la familia de los Anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab), debido a la mayor experiencia de uso y su buen perfil de seguridad. La posición de las moléculas de nueva aparición en los algoritmos de tratamiento se está definiendo. Una circunstancia que ha mejorado en la atención a las personas que padecen esta enfermedad, es el crecimiento del número de las Unidades Monográficas de EII. Así, la persona enferma, se valora por profesionales especializados, de una forma global y se individualizan los tratamientos existentes a sus necesidades.

¿QUÉ ES LA GRANULOCITOAFERESIS O AFERESIS LINFOCITARIA?

La granulocitoaféresis o aféresis linfocitaria consiste en realizar un filtrado de la sangre, como una “diálisis” donde se eliminan células (granulocitos y monocitos) que componen el sistema inmune al pasar por un filtro de Diacetato de Celulosa.

La granulocitoaféresis se ha aplicado en diversas enfermedades. Inicialmente se desarrolló para el tratamiento de pacientes con cáncer. En el momento actual, además de la EII, la enfermedad con que se tiene mayor experiencia en la aparición de la granulocitoaféresis, es la artritis reumatoide.

Las situaciones en las que se puede emplear en la colitis ulcerosa son:

- Casos de pacientes corticodependientes (aquellos que no pueden suspender el tratamiento con corticoides) en los que se inicia tratamiento con azatioprina, mientras esta hace efecto, se realiza este tratamiento como puente; así como aquellos casos donde exista intolerancia o ineficacia de la azatioprina.
- En pacientes en edad pediátrica.
- En casos de paciente corticorretractarios (sin respuesta a corticoides) siempre y cuando no sea una situación clínica grave que precise medicación más enérgica.
- Pacientes en los que estén contraindicados los corticoides o los inmunosupresores o los fármacos biológicos

¿QUÉ PAPEL TIENE EL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO EN LA COLITIS ULCEROSA?

Respecto al papel de la cirugía en la colitis ulcerosa debemos distinguir entre dos escenarios: la situación de urgencia y la situación de agotamiento o falta de respuesta al tratamiento médico.

-Cirugía programada: se suele recurrir a ella cuando existe un fracaso de las alternativas médicas de tratamiento. Otra situación, es cuando en una de las colonoscopias de control programadas para detectar lesiones tumorales o pretumorales (displasia), aparecen dichas lesiones y no es posible el tratamiento endoscópico, la cirugía estaría indicada.

-Cirugía urgente: suele ser necesaria en situaciones donde existe una gravedad importante o existen complicaciones graves de la colitis ulcerosa, como es la hemorragia colónica masiva, el megacolon tóxico tras fracaso del tratamiento médico, la perforación del colon y en algunos casos donde existen abscesos en cavidad abdominal, que no se controlen con tratamiento medico combinado con tratamiento de drenaje percutáneo.

¿QUÉ TIPO DE CIRUGIA SE PUEDE REALIZAR?

Dependiendo de las características de la enfermedad, del paciente y la decisión consensuada médico-paciente se puede realizar varios tipos de intervención:

-Colectomía o proctocolectomía total con ileostomía. Consiste en extirpar el colon sin o con el recto (cuando se hace se llama proctocolectomía), dejando una abertura (estoma) del intestino delgado (íleon) a la piel, por donde saldrán las heces. Para recoger las heces se coloca una bolsa plástica que el paciente va recambiando. Se suele emplear cuando no es posible realizar anastomosis (empalme) entre íleon (intestino delgado) y ano, como son los casos donde existe incontinencia anal o es una indicación de cirugía urgente.

-Proctocolectomía y anastomosis ileo-anal con reservorio. Se elimina el colon y el recto enfermos. Se conservan los esfínteres anales, con lo que se mantiene la continencia anal. Se crea una especie de bolsa interna con el intestino delgado (reservorio de íleon) que se conecta con el ano. Temporalmente, en algunos casos se puede realizar además una ileostomía transitoria (abertura del intestino a la piel por donde salen las heces) que se mantiene unos meses y se elimina posteriormente cuando se tiene la seguridad que el reservorio funciona correctamente.

EL TRASPLANTE FECAL, ¿ES ÚTIL EN LA COLITIS ULCEROSA?

El trasplante fecal consiste en utilizar las heces de un donante sano, sin colitis ulcerosa ni Crohn, con unos criterios de selección muy estrictos para administrársela a la persona enferma, ya sea por una sonda nasoyeyunal o directamente mediante una colonoscopia.

La teoría en la que se basa, es en que utilizando la flora intestinal del donante podría restablecerse el equilibrio perdido en los enfermos y así no producir una activación del sistema inmune. Pero esto no está tan claro en la práctica real, pues no conocemos realmente todo sobre el contenido de esa donación de heces, pues contiene múltiples microorganismos bacterianos y víricos, material genético y sustancias químicas, ni conocemos como interactúan. En la actualidad la única patología donde esta terapia ha demostrado su papel es en la colitis por *Clostridium difficile*. En la Enfermedad Inflamatoria Intestinal se precisan muchos más estudios, que nos ayuden a identificar que es lo que realmente tiene el efecto terapéutico, no solo el trasplante “total de heces”, si no que bacterias o sustancias que hay en un sujeto sano pueden ayudar en la persona enferma; así como en que situaciones se podrían emplear. Actualmente esta terapia solo está disponible en el ámbito experimental de los ensayos clínicos.

BIBLIOGRAFIA:

- Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F; Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn; Colitis Ulcerosa o Spanish Group for Working on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). GETECCU 2020 guidelines for the treatment of ulcerative colitis. Developed using the GRADE approach. Gastroenterol Hepatol. 2020 Aug;43 Suppl 1:1-57. English, Spanish. doi: 10.1016/j.gastrohep.2020.07.001.
- Gomollon F, Hinojosa J, Gassull MA.(2020). Enfermedad Inflamatoria Intestinal (4ª Edición). Editorial Ergon.

AUTORIA

Antonio M Moreno García
Facultativo Especialista Apto. Digestivo
Hospital Universitario Jerez de la Frontera. Cádiz.