VOX PAEDIATRICA, 11,2 (7-15), 2003

REVISIÓN

Enfermedad inflamatoria intestinal en la infancia

L. Quero Acosta, F. Argüelles Martín
Unidad de Gastroenterología Pediátrica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

RESUMEN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología emergente en pediatría. El concepto de esta enfermedad engloba un grupo de procesos inflamatorios inespecíficos y crónicos que afectan al tracto gastrointestinal. En niños se distinguen tres tipos: la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada (CI).

Parecen ser la consecuencia de una activación no controlada de la respuesta inmune ante algún agente iniciador, desconocido hasta el momento, que produce y perpetúa una respuesta inflamatoria en el tracto intestinal y en otros órganos o sistemas, en un individuo susceptible debido a que posee condiciones genéticas e inmunológicas especificas.

El empleo de técnicas novedosas como la cápsula endoscópica y la utilización de fármacos antiinflamatorios específicos para la enfermedad, como los agonistas de receptores peroximales proliferadores-activados del tipo gamma (PPARγ), son noticias que tal vez revolucionen el manejo de la enfermedad en los próximos años.

Palabras claves. Enfermedad inflamatoria intestinal. Enfermedad de Crohn. Colitis ulcerativa. Respuesta inmune en EII. Cápsulo-endoscopia. Diagnóstico y nuevos fármacos en EII.

INTRODUCCIÓN

El concepto de enfermedad inflamatoria intestinal engloba un grupo de procesos inflamatorios inespecíficos y crónicos que afectan al tracto gastrointestinal. En niños se distinguen tres tipos: la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada (CI). Cada una de estas categorías reúne características clínicas, radiológicas, endoscópicas e histológicas. La etiología de estas patologías permanece en la oscuridad, a pesar de que cada día se describen nuevos hallazgos moleculares que aportan datos sobre ésta.

La CU es una patología de extensión limitada, ya que generalmente afecta al colon y al recto. Si se localiza en recto es denominada proctitis; si las áreas tomadas son colon descendente, sigmoide y recto, sería llamada proctosigmoiditis; y si todo el colon es agredido, la enfermedad sería catalogada como una pancolitis. En contraposición, la EC puede afectar a cualquier segmento del tubo digestivo, de la boca al ano. Si la afectación es del íleon e íleon terminal se denomina ileitis, si se afecta el intestino delgado sería una enteritis regional, y puede ser afectado el colon designándose como colitis, o bien se puede afectar todo el intestino.

La EC en general se presenta como segmentos sanos alternando con segmentos infiltrados, por ello se recomienda la valoración integral del intestino. Esto era bastante difícil hasta hace poco tiempo. Actualmente, la técnica de cápsulo-endoscopia ha venido a ocupar un lugar importante en la visualización y diagnóstico del intestino delgado, por lo que es una herramienta nada despreciable en el manejo de estos enfermos. El correcto manejo terapéutico de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en la edad pediátrica exige una adecuada precisión diagnóstica en cuanto a la localización, extensión y actividad del proceso a lo largo de su evolución. La EC tiene mayor tendencia a presentar manifestaciones extradigestivas[1]. La colitis indeterminada es clasificada por muchos autores como el inicio de la enfermedad inflamatoria intestinal donde todavía no se han dado las características propias de la EC o de la CU, y que en un futuro evolucionará hacia uno u otro diagnóstico o regresará a la normalidad. Por consiguiente, en este grupo se incluyen los procesos inflamatorios intestinales con manifestaciones comunes a los dos procesos patológicos anteriormente citados.

Todos estos procesos patológicos tienen un curso crónico y tórpido con remisiones y exacerbaciones o reagudizaciones, por lo que es una patología que influye marcadamente en el niño, tanto físicamente (especialmente en el crecimiento del niño), como psicológicamente, ya que son niños que deben acudir de forma periódica al hospital y recibir medicamentos en forma continua.

En la presente revisión se hará énfasis en la etiopatogenia de la enfermedad y el tratamiento, ya que en los dos últimos años se han realizado aportes importantes en estos puntos y es probable que estos nuevos conocimientos influyan en el enfoque de esta patología en los próximos años.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es mucho más frecuente en países del norte de Europa y en EE.UU., describiéndose de forma típica la existencia de un gradiente norte/sur. Sin embargo, presenta una tendencia a la estabilización e incluso reducción de su incidencia en los países del norte y un progresivo aumento de dicha incidencia en los del sur. En los últimos cincuenta años se ha observado que la incidencia de la CU viene en disminución, y la de la EC en aumento. Esta tendencia en la EC se ha descrito en todo el mundo, incluyendo los países en desarrollo. Se desconoce si esto es debido a un mayor conocimiento de la entidad aunado a una mejor infraestructura tecnológica o a un incremento real de los casos.

La enfermedad inflamatoria intestinal puede catalogarse como una patología emergente, ya que la incidencia de la CU en la población pediátrica aumentó progresivamente a escala mundial hasta el año 1978, pero desde entonces se mantiene relativamente estable. Las tasas de incidencia se ubican entre 3,9 y 7,3 casos por 100.000 y las tasas de prevalencia entre 41,1 y 79,9 casos por 100.000. Entre 1950 y 1970 (veinte años) se describió un incremento en la incidencia de la EC en todos los grupos de edad. La tasa de incidencia en zonas de alta prevalencia se calcula entre 1,7 y 3,5 casos por 100. El cenit para la incidencia en la edad pediátrica se produce entre los 10 y 14 años, y aproximadamente entre un 15-30% de los casos de EII son diagnosticados en menores de 15 años; no hay estadísticas publicadas para colitis indeterminada. En la infancia es mas frecuente la CU, sin embargo, en una revisión presentada por el grupo de trabajo del Hospital Macarena en Sevilla, se pone en evidencia que las colitis indeterminadas ocupan el primer lugar con el 51% de los casos, seguidas por la CU con un 31%, y en tercer lugar los casos de EC con el 18%. Las estadísticas norteamericanas describen una mayor incidencia en mujeres y en la raza caucásica. En el citado estudio de Sevilla fue mas frecuente en niños que en niñas. Para la EC se describe un mayor número de casos en población judía (ascendencia europea: Ashkenazi) y en familiares de primer grado de un caso índice. Además, es aparentemente más frecuente en fumadores; en las estadísticas publicadas de niños no se contempla la figura del fumador pasivo (hijo de padres fumadores).

PATOGÉNESIS Y MECANISMOS INMUNES

La etiología de la enfermedad inflamatoria intestinal se desconoce, pero se han propuesto varios modelos etiopatogénicos que involucran la participación de diversos elementos medioambientales y genéticos para su desarrollo; es decir, se clasifica como una enfermedad con base multifactorial. El conocimiento preciso sobre el factor o factores que desencadenan la enfermedad nos ayudará, no sólo a realizar un diagnóstico precoz, sino a implementar una terapéutica adecuada; además, los hallazgos recientes hacen sospechar en una etiología distinta para la EC y CU. Actualmente se teoriza sobre los siguientes hechos:

1. **Predisposición genética:** la incidencia de enfermedad inflamatoria intestinal es de 30 a 100 veces más frecuente en los familiares de 1er grado de los pacientes con EII. Esto es más evidente en la EC. Análisis complejos de segregación han demostrado que en la CU el patrón de herencia es un gen dominante o aditivo con una penetración baja y en la EC probablemente se trate de un gen mayor recesivo con una penetración alta. Recientemente se ha descrito una mutación en el gen CARD15/NOD2 del cromosoma 16, y se ha involucrado en el desarrollo de la EC. Los estudios clásicos con gemelos monocigóticos muestran mayor correlación fenotípica de la enfermedad en la EC (edad de presentación, manifestaciones extraintestinales y localización de la enfermedad), no existiendo una correlación significativa para la CU. En un estudio sobre poblaciones judías europeas y asiáticas (sefarditas) que viven en Israel (igual medio ambiente), se pone en evidencia un comportamiento distinto de la EC y los autores sugieren que tal comportamiento es debido a que las mutaciones en las poblaciones son distintas, ya que cada tipo de población posee un material genético distintivo.

2. **Permeabilidad de la mucosa alterada ante agentes proinflamatorios:** una barrera mucosa defectuosa puede permitir el acceso de múltiples moléculas y/o toxinas proinflamatorias que desencadenarán en el individuo susceptible una respuesta inmune no regulada e ilimitada. Parece que los pacientes con EC tienen aumento de la permeabilidad mucosa intestinal como defecto primario. Se ha encontrado que los familiares en primer grado de estos pacientes que no padecen la enfermedad, presentan un aumento en la permeabilidad mucosa y una mayor susceptibilidad para desarrollar lesiones inflamatorias por AINES. Algunos de los agentes iniciadores de lesión, que teóricamente penetraría esta barrera defectuosa, son las bacterias luminales (en especial bacterias anaerobias) y sus productos, como el FMLP (n-formyl-methionyl-leucy-phenylalanina), polímeros de peptidoglicano, lipolisacáridos y endotoxinas.

3. **Respuesta inmune anormal:** los pacientes con EII presentan alteraciones en la respuesta inmune contra diversos antígenos luminales (bacterias, toxinas, etc.); este evento ha sido vinculado especialmente con la EC. Los mecanismos inmuno-regulatorios alterados hacen que la cascada inflamatoria en la EC se active y se perpetúe en el tiempo. En estos pacientes se ha descrito un aumento de la producción de citoquinas con actividad proinflamatoria como: Interleukina-1 (IL-1), factor de necrosis tumoral alfa (TNFalfa), Interleuquina 8 y 12 (IL-8 e IL-12) e Interferon gamma (INFgamma). Los pacientes con EC, pero no los de CU, tienen aumentados los niveles de Interleukina 18 (IL-18), la cual corresponde al factor inductor de INFgamma. Todas estas sustancias estimulan la secreción de otros mediadores de la inflamación como proteasas, citoquinas y metabolitos del ácido araquidónico que amplifican la respuesta activando adicionalmente los linfocitos T. En estos pacientes, los mediadores con propiedades reguladoras en negativo (inmunosupresores), como: Interleukina 4 y 10 (IL-4 e IL-10), factor de crecimiento transformador Beta (TFGB) y el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1 ra), pueden encontrase disminuidos.

Experimentalmente se describe como hallazgo en ratones con deleciones genéticas en genes específicos como el de la IL-10 y el del TFGB, el desarrollo espontáneo de inflamación intestinal crónica similar a la EII del humano. Publicaciones recientes describen disminución en el IL-l ra en los pacientes con EC. Esta molécula es antagonista a la acción de IL-1 en una relación de 50/1. La relación IL-l ra/IL-1 en las biopsias de pacientes con EC es significativamente más baja que en los sujetos control. No hay documentación inmunológica suficiente para considerar a la EC como una enfermedad autoinmune y aunque se han encontrado anticuerpos dirigidos contra células epiteliales, esto parece ser una respuesta secundaria y, por tanto, no es la génesis del proceso patológico.

4. **Infección persistente. Un antígeno bacteriano como desencadenante de la respuesta inmune alterada:** la EC se ha relacionado con la infección por listeria, micobacterias y paramixovirus. El M. paratuberculosis causa una enfermedad granulomatosa intestinal en los rumiantes llamada enfermedad de Johne. Esta bacteria ha sido identificada utilizando la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en algunos pacientes con EC, especialmente en las úlceras colónicas, pero las evidencias actuales sugieren que es un invasor secundario y no un agente causal. Por otra parte, el tratamiento específico para micobacterias atípicas no mejora a estos pacientes.

DIAGNÓSTICO

Con la historia clínica y todos los estudios disponibles (radiología, endoscopia, biopsias) es posible clasificar a un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal en el 85 a 90 % de los casos. Sin embargo, en el resto puede no lograrse tal clasificación. Con frecuencia estos pacientes son rotulados como "colitis indeterminada". La importancia de definir si es CU o EC no es puramente académica ni por curiosidad médica. Aunque ambas enfermedades tienen un comportamiento en ocasiones muy similar, sus estrategias de tratamiento, su pronóstico y sus complicaciones son significativamente diferentes.

Clínica

Cuando la EII compromete el intestino delgado o únicamente el colon proximal, es posible descartar la CU. La verdadera dificultad en el diagnóstico se tiene cuando la enfermedad está limitada al colon. En tal situación debe utilizarse toda la información posible acerca del paciente para definir su diagnóstico. Desde el punto de vista clínico la CU tiende a tener un curso episódico con fases variables de remisión clínica; el sangrado rectal y el tenesmo son síntomas casi constantes. En contraste, la EC tiene un curso clínico crónico y continuo, y puede tener gran actividad sin los síntomas descritos anteriormente. Los casos en los que la diarrea severa sin sangre sea el síntoma predominante, serán muy sugestivos de EC, así como también cuando hay enfermedad perianal indolora asociada. Los pacientes con CU pueden presentar también estenosis anal, fisuras y fístulas, pero las fístulas son bajas. Las fístulas en otros niveles del tracto intestinal, como enteroenterales, coloenterales, colo o enterocutáneas etc., en EII son especificas para la enfermedad de la EC; sin embargo, se exceptúan las fístulas rectovaginales que se ven hasta en un 4% de los enfermos con CU. Los síntomas extraintestinales pueden ocurrir en cualquiera de las dos entidades. Epiescleritis, iritis, eritema nodoso, hipocratismo digital y aftas orales, son más frecuentes en la EC. El pioderma gangrenoso y la artropatía periférica son acompañantes más repetidos en la CU.

Gammagrafía abdominal con Tc99m-HMPAO-Leucocitos

En pacientes pediátricos afectos de EII estudiados en Asturias, se observó una sensibilidad y especificidad de la gammagrafía abdominal con Tc99m-HMPAO-Leucocitos, respecto a la biopsia intestinal del 100% y 89%, respectivamente, con un valor pre-

dictivo positivo del 92% y un valor predictivo negativo del 100%. Asimismo la gammagrafía abdominal permitió localizar y visualizar extensión de la EII. La positividad gammagráfica estuvo correlacionada con la existencia de brote clínico y analítico de la EII.

La gammagrafía abdominal es una técnica de imagen no invasiva con alta precisión diagnóstica en la pesquisa de EII en la infancia y en la determinación de su localización, extensión y actividad, lo cual repercute significativamente en el manejo terapéutico del paciente en cada estadio concreto de evolución de la enfermedad.

Cápsulo-endoscopia

Es una técnica de reciente aplicación que ha permitido la visualización de la mucosa de intestino delgado en toda su extensión. Mediante la ingestión por parte del paciente de un equipo de video contenido en una cápsula se logra obtener imágenes de la mucosa yeyuno-ileal, que de otra manera sería imposible. En la figura 1 se muestra un esquema de la cápsula. Con esta técnica se logra visualizar las lesiones cuando la EC sólo afecta al intestino delgado. El problema planteado es que en el momento actual no se pueden obtener biopsias para realizar la confirmación anatomo-patológica. Otro problema añadido en pediatría es que el tamaño de la cápsula impide su utilización en niños pequeños (menores de 8 años).

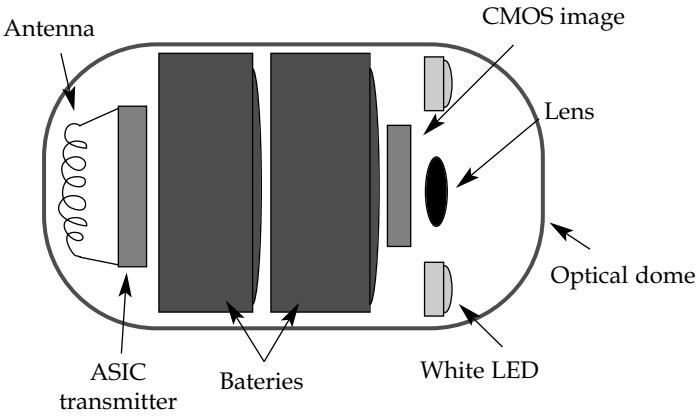
Endoscopia digestiva

En el examen del colon mediante video-endoscopia, que es la técnica más empleada en el diagnóstico de EII, anexamos la clasificación de la enfermedad utilizando este medio diagnóstico (tabla I). La ausencia de compromiso inflamatorio rectal en un paciente que no ha recibido tratamiento con esteroides o 5-ASA prácticamente descarta el diagnóstico de CU. Sin embargo, la EC puede producir una proctitis indistinguible de la CU.

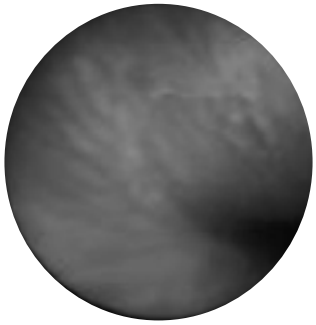
Algunos hallazgos son característicos, aunque no patognomónicos, en cada una de las entidades. El compromiso segmentario, la inflamación transmural, las úlceras lineales longitudinales, el eritema focal con ulceración superficial aftoide, la estenosis ulcerada y el compromiso inflamatorio extenso del íleon terminal (al menos 6 cm) con ausencia de inflamación rectal, hacen muy probable el diagnóstico de la EC. De todos estos, el más característico es el patrón segmentario o en parches de la inflamación, alternando mucosa sana con mucosa afectada.

Por otra parte, el compromiso rectocolónico en forma continua desde el recto en sentido ascendente, con granularidad y erosiones sin enfermedad ileal ni perianal sugieren fuertemente CU. Existen muchas situaciones en que las características de ambas enfermedades se superponen: las ulceraciones iniciales de la EC son iguales a las de la CU. La CU parcialmente tratada puede dar un patrón segmentario; la sobrein-

a



b



c

Figura 1. a) Cápsulo- endoscopia: tamaño comparativo con la mano. b)Esquema del dispositivo. c)Imágenes que pueden obtenerse.

Tabla I Clasificación endoscópica de la colitis ulcerosa

Grado 0	Vasos ligeramente retorcidos y mucosa pálida
Grado 1	Eritema. leve granularidad, vasos parcialmente visibles
Grado 2	Ulceraciones simples, mucosa aterciopelada, vasos no visibles, sangrado espontáneo y al contacto
Grado 3	Ulceraciones amplias, pus, hemorragias copiosas espontáneas, mucosa edematosa

fección del colon por *Clostridium difficile* puede también inflamar el colon proximal y el ciego en un paciente con CU limitada al colon izquierdo; alteraciones similares también ocurren con el uso de AINEs. En el 20% de los casos la EC puede presentar afectación rectal. En un estudio prospectivo se informa que la clasificación colonoscópica fue correcta en el 89% de 250 pacientes con EII, los errores se dieron cuando el proceso inflamatorio fue muy severo y estuvo limitado al colon. Cuando la enfermedad afecta de manera exclusiva al colon, se describe que hasta en un 20% de los pacientes pueden representar un problema diagnóstico (en estos casos el patólogo puede inclinarse por el término de colitis indeterminada). El tiempo definirá qué curso tomará la enfermedad inicialmente diagnosticada como indeterminada, siendo lo más probable que evolucione hacia EC y menos usual que lo haga hacia colitis ulcerativa.

La colitis indeterminada incluye a aquellos pacientes con afectación del colon en los que las características clínicas, endoscópicas, radiológicas y anatomopatológicas (estudio de las biopsias del tubo digestivo) no permiten diferenciar con certeza si se trata de una colitis ulcerosa o de una enfermedad de Crohn.

TRATAMIENTO

Plantear los objetivos del tratamiento es indispensable para conseguir resultados óptimos (recordar que se trata de una patología crónica con múltiples recaídas), y ello puede lograrse alcanzando los siguientes puntos:

1. Obtener la remisión clínica, lo más prolongada en el tiempo.
2. Mantener una nutrición y desarrollo adecuados.
3. Reducir el número y duración de las recaídas.
4. Proporcionar calidad de vida al enfermo

Los objetivos planteados pueden conseguirse individualizando el tratamiento, por tanto se debe adaptar a la clasificación de gravedad empleada, al segmento intestinal afectado, a la historia evolutiva, al estado nutricional y a la existencia de complicaciones. En primer lugar realizaremos una revisión de los fármacos disponibles y luego veremos como se emplean en la EC y en la CU.

Tratamiento médico

Antidiarreicos, antiespasmódicos y analgésicos

Estos fármacos pueden proporcionar alivio sintomático sin afectar la actividad de la enfermedad. Así, inhibidores de la motilidad intestinal como la loperamida pueden ser de utilidad en los pacientes con EII leve o en aquellos que presentan diarrea posterior a resecciones de intestino delgado para mejorar la calidad de vida, al disminuir el número de visitas al Servicio. Además, el alivio sintomático de la diarrea puede permitir reducir las dosis de otros medicamentos disminuyendo los efectos adversos. Los antidiarreicos están formalmente contraindicados en la EII severa, debido a que pueden precipitar un megacolon tóxico.

La colestiramina es de utilidad en la diarrea producida por malabsorción de sales biliares secundaria a resección del íleo terminal. Si la resección ha sido tan amplia que produce un síndrome de intestino corto sería importante considerar el uso de octeótrido o clonidina si se produce una diarrea refractaria a otras terapéuticas.

Los antiespasmódicos (anticolinérgicos y/o derivados opiáceos) pueden ser útiles para evitar la urgencia rectal y la incontinencia; sin embargo, en niños su uso debe ser valorado de forma cuidadosa, además de vigilar la aparición de efectos adversos. Si se decide utilizarlos se deben emplear antes de las comidas para disminuir el incremento de la motilidad intestinal postprandial, pero deben evitarse en la EII severa.

El control del dolor se alcanza cuando existe control de actividad de la enfermedad. No obstante,

durante los períodos de crisis puede ser necesario utilizar fármacos narcóticos, los cuales se deben evitar en el tratamiento a largo plazo.

Aminosalicilatos

La sulfasalazina es un conjugado de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) y sulfapiridina (SP) unido por un anillo diazobenzoico. La dosis es de 50-100 mg/kg/día, dividida en tres dosis. Alrededor de un 20% de la dosis se absorbe, parte de la cual es excretada por bilis. Al alcanzar el colon, las bacterias rompen este anillo liberando el principio activo; es decir, el 5-ASA. El efecto terapéutico depende de este compuesto y la sulfapiridina es la responsable de la mayor parte de los efectos secundarios (ya que se absorbe, metaboliza y se elimina por la orina). Es eficaz en el ataque leve y moderado de la CU y en la EC con afectación cólica. A dosis bajas (25 mg/kg/día) disminuye la frecuencia de recaídas en la CU, mostrando poca influencia en la evolución de la EC. Se han descrito numerosos efectos secundarios como cefalea, náuseas, hemólisis, anemia aplásica, rectorragia, toxicidad hepática, etc.; sin embargo, en la práctica son poco frecuentes. Rutinariamente se dan suplementos de ácido fólico para prevenir la anemia megaloblástica producida por el fármaco.

Nuevos aminosalicilatos

Los compuestos de ácido 5-aminosalicílico (5-ASA) (mesalazina, olsalazina) se basan en el principio activo de la sulfasalazina, utilizando enlaces azo o cubierta entérica de etilcelulosa para evitar su rápida absorción en el intestino delgado. Su eficacia e indicaciones son similares a las de la sulfalazina, con menos efectos secundarios. La dosis es de 25-50 mg/kg/día dividida en tres dosis. Pueden utilizarse también en forma de supositorios o enema en caso de proctitis o afectación de rectosigmoides.

Corticoides

Son fármacos de primera línea para obtener la remisión en las formas moderadas y severas. Se utilizan la prednisona o la metilprednisolona oral o endovenosa (EV) a dosis de 1-2 mg/kg/día (máximo 60 mg/día) durante 4 semanas, con disminución a razón de 5 mg semanales, hasta alcanzar dosis de 0,5 mg/kg interdiarias (esquema de Truelove y Witt).

Actualmente se ha postulado como alternativa el uso de dexametasona (cuatro veces más potente que la metilprednisolona) en bolus (terapia pulsátil) a dosis de 100 mg/día durante tres días; sin embargo, no está claro que sea un esquema terapéutico superior y no hay ensayos clínicos en niños.

En los casos en que se produzca recaída al bajar las dosis de corticoides (corticodependencia) o no se alcance remisión con las dosis estándar (enfermedad refractaria), puede ser necesario utilizar inmunosupresores. Los corticoides producen numerosos efectos secundarios: Cushing, alteraciones en el metabolismo de lípidos y carbohidratos, cataratas, hipertensión arterial, osteoporosis, etc. Pueden utilizarse en forma tópica con menos efectos adversos en las formas que afecten rectosigmoides y es comercializado en presentación de enemas de metilprednisolona o triamcinolona.

La budesonida es un glucocorticoide tópico, con elevada potencia antiinflamatoria y escasa absorción en mucosa intestinal (algo parecido a lo que sucede al utilizarlo en mucosa bronquial), por lo que las concentraciones sistémicas son muy escasas. A esto se suma un importante metabolismo de primer paso hepático, lo que determina menores efectos secundarios, debido a que las concentraciones sistémicas son insignificantes. Se presenta en cápsulas de liberación ileal. Está indicada en el brote leve/moderado de la enfermedad de Crohn ileal o ileocecal a dosis de 9 mg/día durante 8-12 semanas. Puede ser utilizado también en forma de enema en los casos de colitis ulcerosa distal (proctitis y/o rectosigmoiditis).

Inmunosupresores

Los antimetabolitos azatioprina (AZA) y 6-mercaptopurina (6MP) son eficaces para tratar las formas refractarias de CU y EC, EC con fístulas, CU y EC cortico-dependiente, y en prolongar los períodos de remisión en el tiempo.

El AZA es metabolizado a 6 MP y posteriormente hasta ácido 6-tiurico, un metabolito inactivo. El mecanismo de acción por el cual el AZA y la 6MP son eficaces en la EII es desconocido, pero es probable que se deba a la propiedad de inhibir tanto la biosíntesis de nucleótidos como la interconversión de nucleótidos de purina. El efecto de 6MP antiinflamatorio y el observado sobre células T pueden contribuir a su eficacia en la EII. Ambos fármacos presentan una eficacia y efectos adversos similares. Las dosis recomendadas son de 3 mg/kg/día para el AZA y de 1,5 mg/kg/día para la 6MP. Se pueden emplear como fármacos únicos o asociados con corticoides sistémicos para reducir la dosis de estos últimos.

Estos dos fármacos presentan una mayor efectividad entre tres y seis meses después de su dosis inicial. Se ha planteado que comenzar con una dosis de carga endovenosa puede lograr disminuir el tiempo de respuesta inicial (20-44 mg/kg en 36 horas).

Cuando estos medicamentos inmunosupresores se mantienen, posteriormente a la retirada de corticoides, es habitual que la remisión persista. Desgracia-damente al suspenderlos o al disminuir la dosis, existe una alta tasa de recaídas. Tanto el AZA como la 6MP son útiles en el manejo de manifestaciones extraintestinales y en aliviar la enfermedad con fístulas.

Debido a la capacidad de provocar supresión de médula ósea se debe practicar la monitorización de las series hemáticas frecuentemente, sobre todo al inicio de la terapia. Los pacientes sometidos a ciclos de terapia prolongada deben ser vigilados cuidadosamente con el fin de descartar procesos infecciosos, hepatitis o pancreatitis. Estos fármacos se han empleados extensamente en pacientes con EII y hasta ahora no se ha descrito mayor incidencia de patología maligna, como linfomas o leucemias, que en los pacientes en los que no se han empleado.

Ciclosporina A

La ciclosporina A (CypA) es un potente inhibidor de la inmunidad mediada por células. Ejerce su efecto inmunosupresor inhibiendo la producción y liberación de las citoquinas producidas por las células T: IL-2, IL-3, L-4 y TNFγ. Se utiliza en el manejo de la EII resistente a corticoides, enfermedad severa y EC con fístulas. La dosis es de 10 mg/kg/día por vía oral (VO) o a 4 mg/kg/día EV. Se inicia con dosis de 2 mg/kg/día EV y 8 mg/kg/día VO.

La CypA, es un fármaco reservado para casos severos debido a los efectos adversos que se le asocian: en la mayoría de los casos son efectos dosis dependientes. Los efectos más frecuentes son parestesias (26%), hipertensión arterial (11%), insuficiencia renal (6%). Ayuda a evitar la aparición de efectos adversos mantener las concentraciones séricas del fármaco entre 200–400 ng/ml; lo que no está claro es si el efecto terapéutico tiene relación lineal con la dosis. La CypA inhibe el citocromo P-4503A4, por lo que se deben vigilar interacciones con fármacos sean metabolizados a este nivel.

Metrotrexate (MXT)

Es un fármaco antagonista del ácido fólico y se ha comenzado a utilizar en pacientes con EII intestinal severa y refractaria a un tratamiento convencional. Este uso se basa en los resultados que se han obtenido en su uso en la psoriasis. A dosis bajas puede funcionar como inmunomodulador debido a que inhibe la síntesis de purina; además, disminuye el número de linfocitos T B4 y la producción de IL-1. El MXT, puede disminuir los síntomas y adicionalmente las dosis de corticoides necesarias. El problema que se informa en las series de pacientes publicadas es la recaída al retirar el fármaco.

Infliximab

Es un anticuerpo monoclonal anti-TNFα con uso farmacéutico aprobado en la EC moderada-severa, fistulizante, resistente a otros tratamientos. Su mecanismo de acción exacto in-vivo es desconocido, pero su efectividad parece confirmar el papel central que juega el TNFα en la etiopatogenia de la enfermedad. En niños existen pocos datos respecto a su utilización.

Terapias futuras

Actualmente la terapéutica disponible para EII, está lejos de alcanzar los objetivos planteados en el tratamiento y sólo se logra modificar las recaudas y prolongar las remisiones; pero no se ha logrado una terapia especifica debido a que conocemos poco la etiología de la enfermedad. Conocer más detalladamente las cascadas de inflamación y de respuesta inmune desencadenadas y/o desencadenantes en la EII, ayuda indudablemente a proponer nuevos y más efectivos fármacos en su tratamiento.

Se ha propuesto la utilización de inhibidores de la 5-lipoxigenasa e inhibidores de la síntesis de leucotrienos, cuyo fármaco prototipo es el Zyleuton, en el manejo de la CU.

Los receptores perixosomales proliferadores activados **(PPAR-s)** forman parte de la superfamilia de receptores nucleares hormonales, los cuales son activados y regulados al unirse a moléculas lipofílicas especificas a la conformación del receptor. Existen tres subtipos de estos receptores: alfa, beta-epsilon y gamma. La bibliografía reciente les adjudica un papel importante como reguladores del metabolismo celular, por lo que se convierten en blancos atractivos para el desarrollo de moléculas afines a ellos (ligandos). Hoy se sabe que los fibratos (fármacos utilizados en el tratamiento de la hiperlipidemia) son ligandos PPAR alfa. Y que los tiazolidiendiones (TZDs), actualmente utilizados como "sensibilizantes" de los receptores de insulina en pacientes diabéticos tipo II, son agonistas de los PPAR gamma **(PPAR-γ)**.

Estos receptores del subtipo gamma juegan un papel central en la diferenciación de adipocitos y en la sensibilidad a insulina. Se expresan en múltiples tejidos; sin embargo, a los investigadores les llama la atención su concentración tan alta en las células epiteliales del colon donde su función no es clara. No

Tabla II Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal según extensión y segmento afectado

	Segmento afectado	*Tratamiento*
COLITIS ULCERATIVA	Proctitis	Supositorios 5-ASA Gel de corticoides
	Colitis distal	Enema 5-ASA/CTC/Budesonida Aminosalicilato
	Pancolitis	Igual + prednisona o metilprednisolona
	Colitis severa	MetilprednisolonaEV. Dexametasona EV Ciclosporina Tacrolimus
	Megacolon tóxico	Igual + antibióticos i.v.
	Corticodependencia o resistencia	AZA, 6-MP, metrotrexato
ENFERMEDAD CROHN	Afectación gastroduodenal	Ranitidina, omeprazol Prednisona, metilprednisolona
	Ileítis Ileocolitis o colitis	Prednisona, metilprednisolona
	Enf Perianal	Metronidazol
	Fístula	Metronidazol, azatioprina, infliximab
	Ataque severo	Antibióticos i.v. Metilprednisolona i.v.

obstante, en publicaciones de este año (2003) a este receptor se le concede importancia como un regulador endógeno alterado en la EII. Los niveles de **PPAR-γ,** están disminuidos tanto en modelos humanos como en ratones. Utilizando fármacos agonistas de estos receptores, como el TZD o eicosanoides, se ha logrado inhibir la respuesta inflamatoria en varios modelos de EII en ratones.

Por tanto, es probable que pronto comencemos a leer sobre la utilidad de la rosiglitazona o piogliotazona (ambos TZD) en la EII.

BIBLIOGRAFÍA

1. Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:225-281.
2. Blumberg RS, Strober W. Prospects for research in inflammatory bowel disease. *Jama* 2001;285:643-647.
3. Palma FI, Delgado AP, Romero PM, Argüelles MF, *et al*. Enfermedad inflamatoria intestinal en pacientes pediátricos: Nuestra experiencia. *Ann Esp Ped* 2002;56(5):151.
4. Hodgson HJF. Ulcerative colitis versus Crohn's disease- one disease or two?. In Allan RN, Jonathan MR, Hanauer SB (eds), Inflammatory bowel diseases. New York, Churchill Livingstone, 1997; 343-347.
5. Rose JD, Roberts GM, Williams G, *et al*. Cardiff Crohn's disease jubilee: Incidence over 50 years. *Gut* 1988; 29: 346-350.
6. Sartor RB. Pathogenesis mechanisms of chronic inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol* 1997;92:5s-9s.
7. Fielding JF. Clinical Features of Crohn's diseases in Ireland. *Am J Gastroenterol* 1986;81:524-530.
8. Sartor RB. Current concepts of the etiology and pathogenesis of ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1995;24:475-507.
9. Shanahan F. Current concepts of the inflammatory bowel disease. *Ir J Med Sci* 1994;163:544-549.

10. Kimura M, Masuda T, Hiwatashi N, *et al.* Changing in neuropeptide containing nerves in human colonic mucosal with inflammatory bowel disease. *Pathol Int* 1994;44:624-630.
11. Jewell DP. Immunology of inflammatory bowel disease: An update. *J Gastroenterol* 1995;8:78-82.
12. Pounder, RE. The pathogenesis of Crohn's disease. *J Gastroenterol* 1994;29(7):11-20.
13. Sofaer J. Crohn's disease: The genetic contribution. *Gut* 1993;34:869-873.
14. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Russeau C, *et al*. Mapping of a susceptibility locus for Crohn disease on chromosome 16. *Nature* 1996;379:321-323.
15. Ogorek CP, Fisher RS. Differentiation between Crohn's disease and Ulcerative colitis. *Med Clin North Am* 1994;78:1249-1258.
16. Shanahan F, Duerr RH, Rotter JI, *et al*. Neutrophil autoantibodies in ulcerative colitis: Familial aggregation and genetic heterogeneity. *Gastroenterol* 1992;103:456-461.
17. Shanahan F. Inflammatory bowel disease inmunodiagnostics, inmunotherapeutics, and ecotherapeutics. *Gastroenterol* 2001;120:622-635.
18. Liu Y, Van Kruiningen HJ, West AB, *et al.* Inmunocytochemical evidence of lysteria, Escherichia coli, and Streptococus antigens in Crohn's disease. *Gastroenterol* 1995;108:1396-1404.
19. Lisby G, Andersen J, Engbaek K, *et al*. Mycobacterium paratuberculosis in intestinal tissue from patients with Crohn's disease demostrated by a nested primer polymerase chain reaction. *Scand J. Gastroenterol* 1994; 29:923-928.
20. Wakefield AJ, Ekbom A, Dhillon AP, *et al*. Crohn's disease: Pathogenesis and persistent measles virus infection. *Gastroenterol* 1995;108:911-916.
21. Thompson NP, Montgomery SM, Pounder RE, *et al.* Is measles vaccine a risk factor for inflammatory bowel disease? *Lancet* 1995;345:1071-1074.
22. Powrie F. T cells in inflammatory bowel disease: Prospective and pathogenic roles. *Inmunity* 1995;3:171-174.
23. Mullin GE, Lazenby AJ, Harris ML, *et al.* Increased Iterleukin-2 messenger RNA is the intestinal mucosal lesions of Crohn's disease but not of ulcerative colitis. *Gastroenterol* 1992;102:1620-1627.
24. Reddy GM, Proccasino J, Mc Kinley MJ. Mucosal IL-18 mRNA is increased in Crohn's disease but not ulcerative colitis. *Gastroenterol* 1998;114:G4278.
25. Cassini-Raggi V, Kam L, Chong YJT, *et al*. Mucosal imbalance of IL-1 and IL-2 receptor antagonist in inflammatory bowel disease: A novel mechanism of chronic intestinal inflammation. *J Inmunol* 1995; 154:2434-2440.
26. Mullin GE, Cerchia R, Procacchino J, *et al.* Pathophysiologic imbalance of Th1 and Th2 Cytokines in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterol* 1998;114:G4279.
27. Kulkarni AB, Huh C-G, Becker D, *et al.* Transforming growth factor B1 null mutation in mice causes excessive inflammatory response and early death. *Proc Natl Acad Sci SA* 1993;90:770-774.
28. Kühn R, Löhler J, Renick D, *et al.* Interleukin-10-deficit mice develop chronic enterocolitis. *Cell* 1993;75:275-282.
29. Freeman HJ. Atypical perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) in patients with Crohn's disease. *Gastroenterol* 1998;114:G4013.
30. Sartor RB. Cytokine regulation of experimental intestinal inflammations in genetically engineered and T-Lymphcyte reconstituted rodents. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;2:36-42.
31. Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G, Floderus-Myrhed. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins: A study of hereditability and the influence of the smoking. *Gut* 1988;29:990-995.
32. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, *et al*. Inflammatory bowel disease in Swedish twin cohort: A long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterol* 2003;124:1767-1773
33. Dubuquoy L, Jansson EA, Deeb S, *et al.* Impaired expression of peroxisome proliferator-activated receptor gamma in ulcerative colitis. *Gastroenterol* 2003;124:1265-1276.
34. Martín CI, Argüelles AF, Herrerias GF, Argüelles MF. Utilidad de la cápsulo-endoscopia en el diagnóstico de la enfermedad inflamatoria intestinal en el adolescente. *Ann Esp Ped* 2002;56(5):98.
35. Fireman Z, Mahajna E, Broide E, *et al*. Diagnosing small bowel Crohn's disease with wireless capsule endoscopy. *Gut* 2003;52:390-392
36. Winter HS Ng s. Consensus conference on the evaluation of drugs to treat children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:101-131.
37. Winter HS, Grand RJ. Medical therapy for children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1996;2:269-275.
38. Asood A, Midha V, Sood N, Awasthi G. A prospective, open label trial assessing dexametasone pulse therapy in moderate to severe ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2002;35(4):328-331.
39. Stotland B, Cirigliano M, Lichtenstein G. Medical therapies for inflammatory bowel disease. H*ospital Practice* 1998;May:141-168.
40. Lichtiger S. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330:1841.
41. Oren R. Metrotrexate in chronic active Crohn's disease: A double-blind, randomised, Israeli multicenter trial. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2203-2005.
42. Katama K, Koichiro W, Nakajima A, *et al.* A novel PPAR-γ Gene therapy to control inflammation associated with inflammatory bowel disease in murine model. *Gastroenterol* 2003;124:1315-1324.
43. Is there role for PPAR-γ in IBD? Yes, no, maybe. Editorials. *Gastroenterol* 2003;124(5):1538.