

# Fisiopatología de la EII, introducción al diagnóstico, seguimiento y tratamiento

XVI CONGRESO NACIONAL DEL LABORATORIO CLÍNICO  
**LABCLIN**

**MÁLAGA 19-21 OCTUBRE**  
PALACIO DE FERIAS Y CONGRESOS DE MÁLAGA / FYCMA

**AEBM-ML**  
Biología Médica - Medicina de Laboratorio

**AECTA**  
Asociación Española de Toxicología Analítica

**SEQCML**  
Sociedad Española de Química de Laboratorio



**Manuel Barreiro de Acosta**

**Profesor Asociado de Digestivo de la USC**

**Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal**

**Servicio de Aparato Digestivo Hospital Clínico Universitario de Santiago**

# Resumen-Guía

- ✚ **Definición**
- ✚ **Epidemiología EII**
- ✚ **Diagnóstico**
  - Sintomatología
  - Pruebas diagnósticas
- ✚ **Tratamiento**
- ✚ **Situaciones especiales**

# ¿Que son las EII?

- Entero-colitis específicas
  - su etiología es conocida
  - su pronóstico es generalmente bueno
  - la mayoría tienen un tratamiento específico
    - Infecciosas, isquémicas, lesión física/ enterocolitis por irradiación / traumáticas, úlcera rectal solitaria, enterocolitis inducidas por fármacos / AINEs, vasculitis / conectivopatías
- Entero-colitis inespecíficas / enfermedad inflamatoria crónica intestinal
  - su etiología es desconocida
  - su curso clínico está caracterizado por fases recidivantes de agudización y de quiescencia
  - su evolución clínica es difícil de predecir
  - su tratamiento no es específico
  - su pronóstico está condicionado por la cronicidad

# Concepto

## Enfermedad Inflamatoria Intestinal Crónica

- ✚ **Expresión mantenida y autoperpetuada de una síntesis anormal de mediadores de la inflamación**
- ✚ **Afecta a individuos genéticamente predispuestos**
- ✚ **Iniciada por factores ambientales parcialmente identificados**
- ✚ **Produce inflamación y ulceración grave de la pared intestinal, a menudo asociadas a fenómenos inflamatorios sistémicos**

# Clasificación

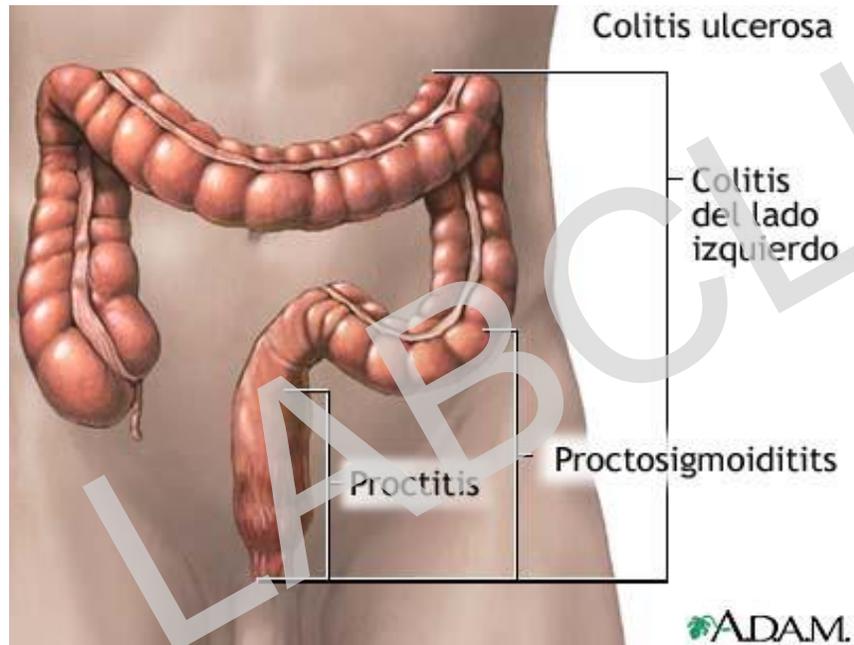
## Enfermedad Inflamatoria Intestinal

**ENFERMEDAD DE CROHN**

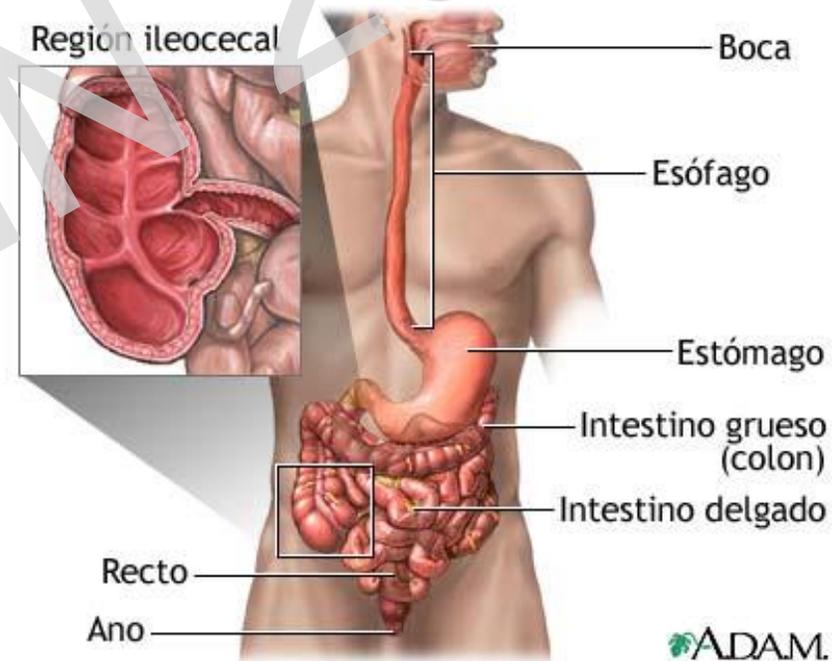
**COLITIS ULCEROSA**

# Enfermedad Inflamatoria intestinal

## Colitis ulcerosa



## Enfermedad de Crohn



# Enfermedad Inflamatoria Intestinal

## Características estructurales

<b><i>Colitis ulcerosa</i></b>	<b><i>Enfermedad de Crohn</i></b>
recto +/- colon	boca hasta ano
continua / difusa	discontinua / segmentaria
simétrica	asimétrica
mucosa	transmural: fisuras fístulas abcesos

***Colitis inclasificable/indeterminada*** aprox. 10 %

## Sospecha clínica de colitis ulcerosa

Síntomas	Afectación sistémica
<p>Diarrea mucosanguinolenta diurna y/o nocturna Dolor abdominal <b>Sangrado rectal (&gt;90%)</b> Urgencia defecatoria Tenesmo rectal Pujos de moco y sangre</p>	<p>Pérdida de peso Febrícula o fiebre Malestar general Hiporexia</p> <p><b>Colitis más extensas</b></p>

# Sospecha clínica de enfermedad de Crohn

Manifestaciones clínicas más variables que en la CU por la afectación transmural y la variabilidad de la extensión

Síntomas	Afectación sistémica	Exploración física
<b>Dolor abdominal</b> <b>Diarrea de &gt;6</b> semanas	<b>Pérdida de peso</b> <b>Fiebre</b> <b>Malestar general</b> Retraso del crecimiento en niños	Enfermedad perianal <b>Masa abdominal</b>

# Clasificación colitis ulcerosa

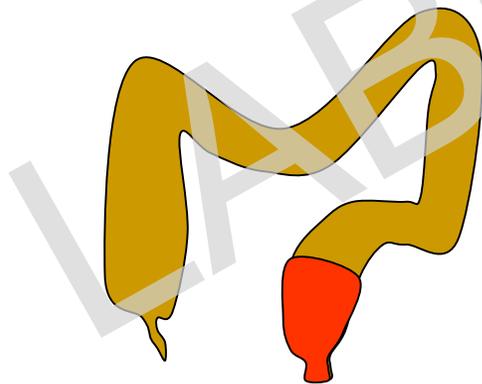
## Montreal 2005

- **Extensión (E)**

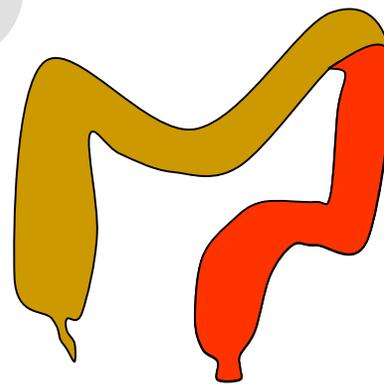
- **E1) Proctitis ulcerosa:** afección limitada al recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión rectosigmoidea)

- **E2) Colitis izquierda (o colitis distal):** afección limitada al colon izquierdo (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico)

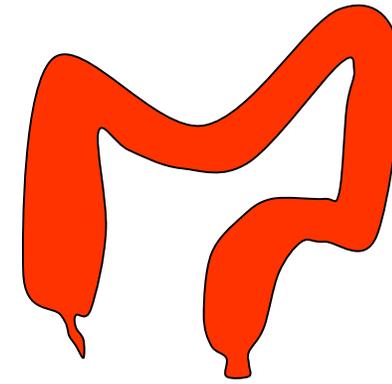
- **E3) Colitis extensa (pancolitis):** afección que se extiende más allá del ángulo esplénico.



Proctitis



Colitis izquierda

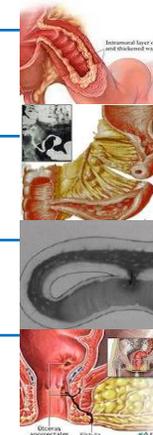


Colitis extensa

# Localización y Fenotipo EC Clasificación Montreal

<b>A1</b>	<b>&lt; 16 años</b>
<b>A2</b>	<b>17-40</b>
<b>A3</b>	<b>≥ 41</b>
<b>L1</b>	<b>Ileal (ciego) 30%</b>
<b>L2</b>	<b>Colónica 25%</b>
<b>L3</b>	<b>Ileocólica 40%</b>
<b>L4</b>	<b>Tracto superior 5%</b>

<b>B1</b>	<b>Inflamatorio</b>
<b>B2</b>	<b>Estenosante</b>
<b>B3</b>	<b>Fistulizante</b>
<b>p</b>	<b>perianal</b>



# Clasificación de Viena/Montreal

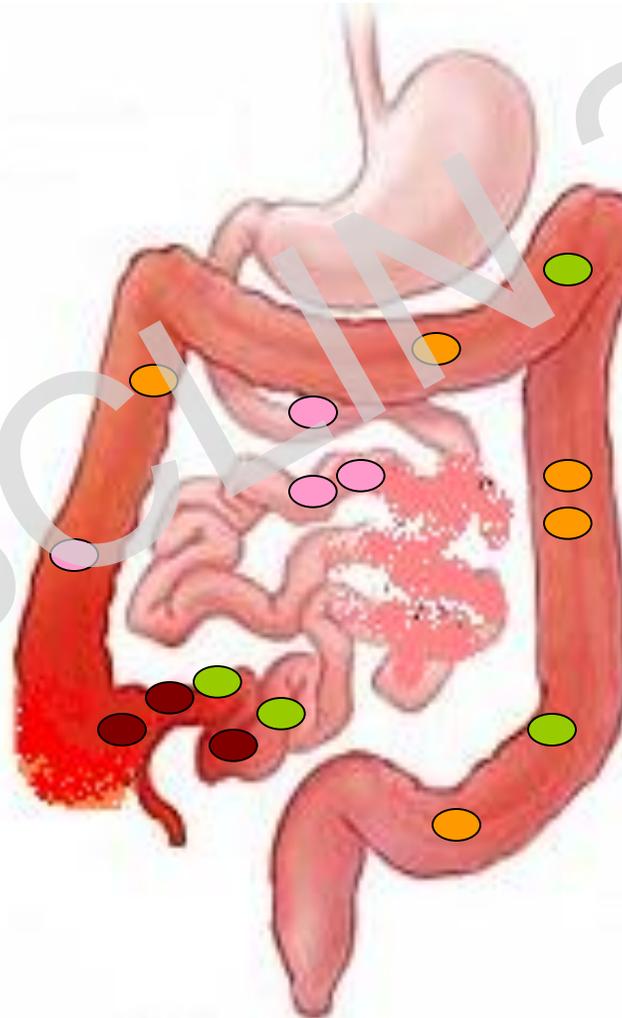
## Localización



**L3: Ileocólica (40%):** Afectación de íleon distal con o sin afectación del polo cecal en continuidad acompañada de afectación de cualquier tramo del colon entre recto y ascendente.



**L1: Ileal (30%):** Afectación exclusiva del íleon distal (1/3 distal del íleon) con o sin afectación del polo cecal en continuidad.



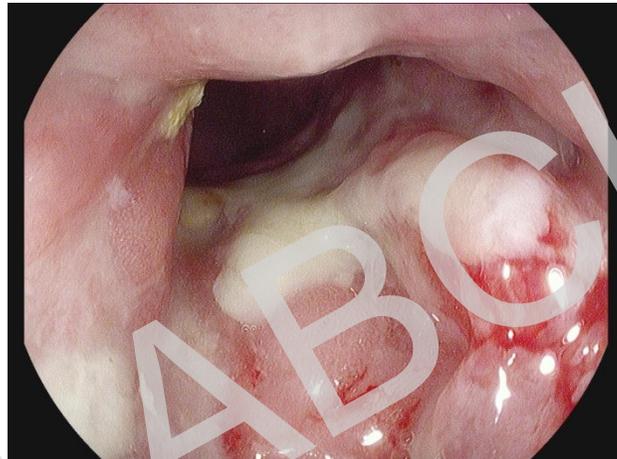
**L4: Gastrointestinal alta (5%):** Cualquier afectación proximal al íleon distal (puede asociarse a cualquiera de las otras)



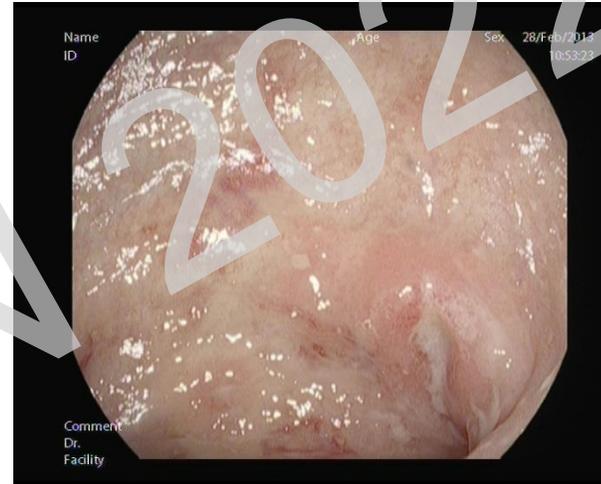
**L2: Cólica (25%):** Afectación exclusiva de cualquier tramo de colon desde ciego a recto.

# Patrones EC

## ✚ Inflamatorio (B1)

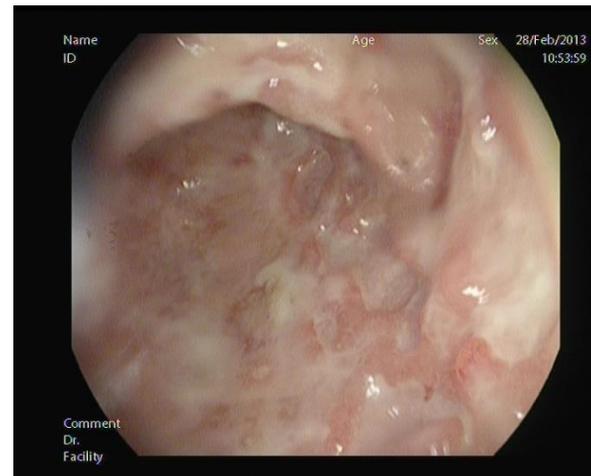


NAME NAME ID ID  
Age AGE Sex S Doctor Dr  
COMMENT COMMENT DATE:25/Feb/2008 19:02:37



Name ID Age Sex 28/Feb/2013 10:53:23

Comment  
Dr.  
Facility



Name ID Age Sex 28/Feb/2013 10:53:59

Comment  
Dr.  
Facility

# Patrones EC

## ✚ Estenosante (B2)

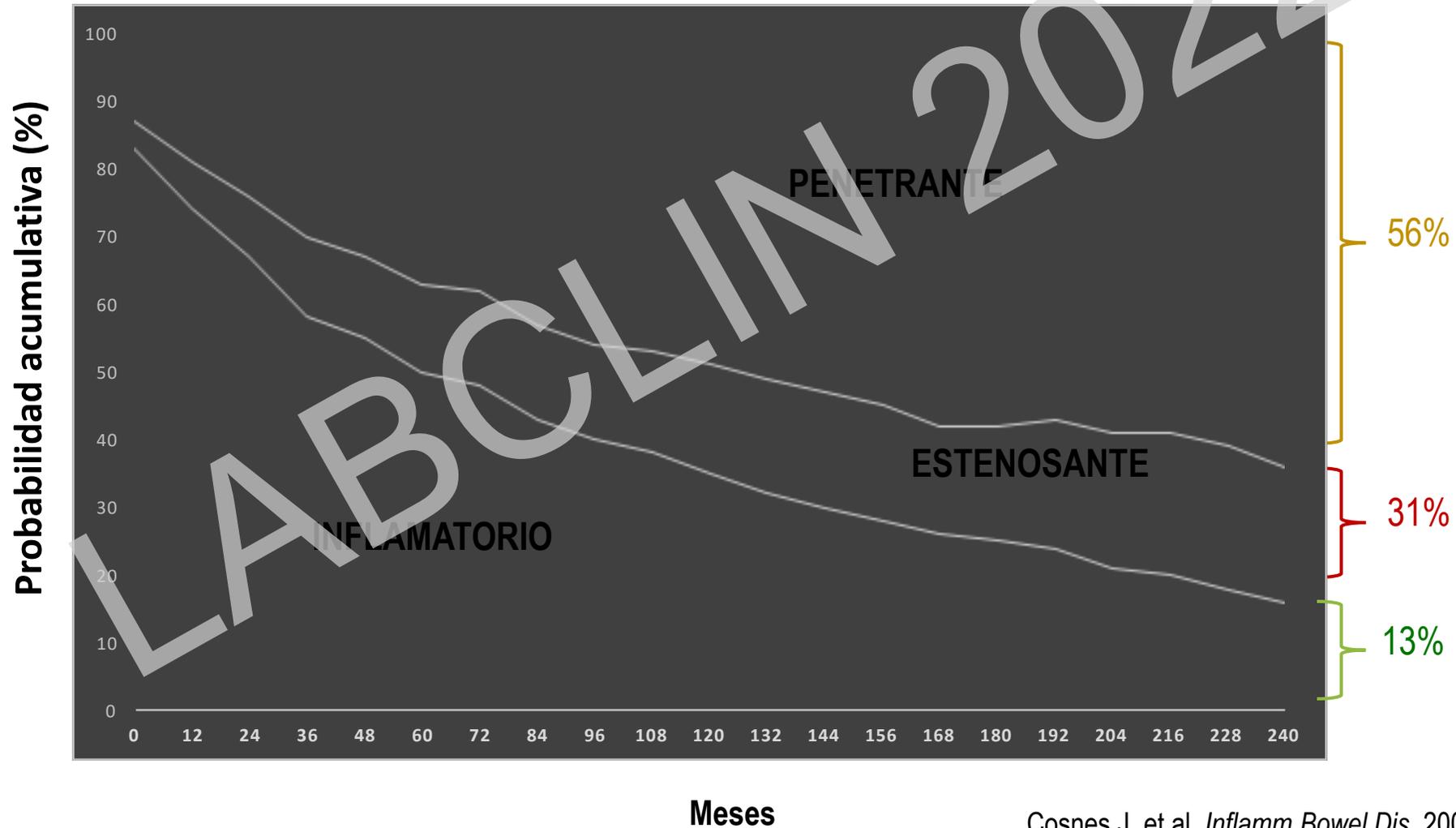


# Patrones EC

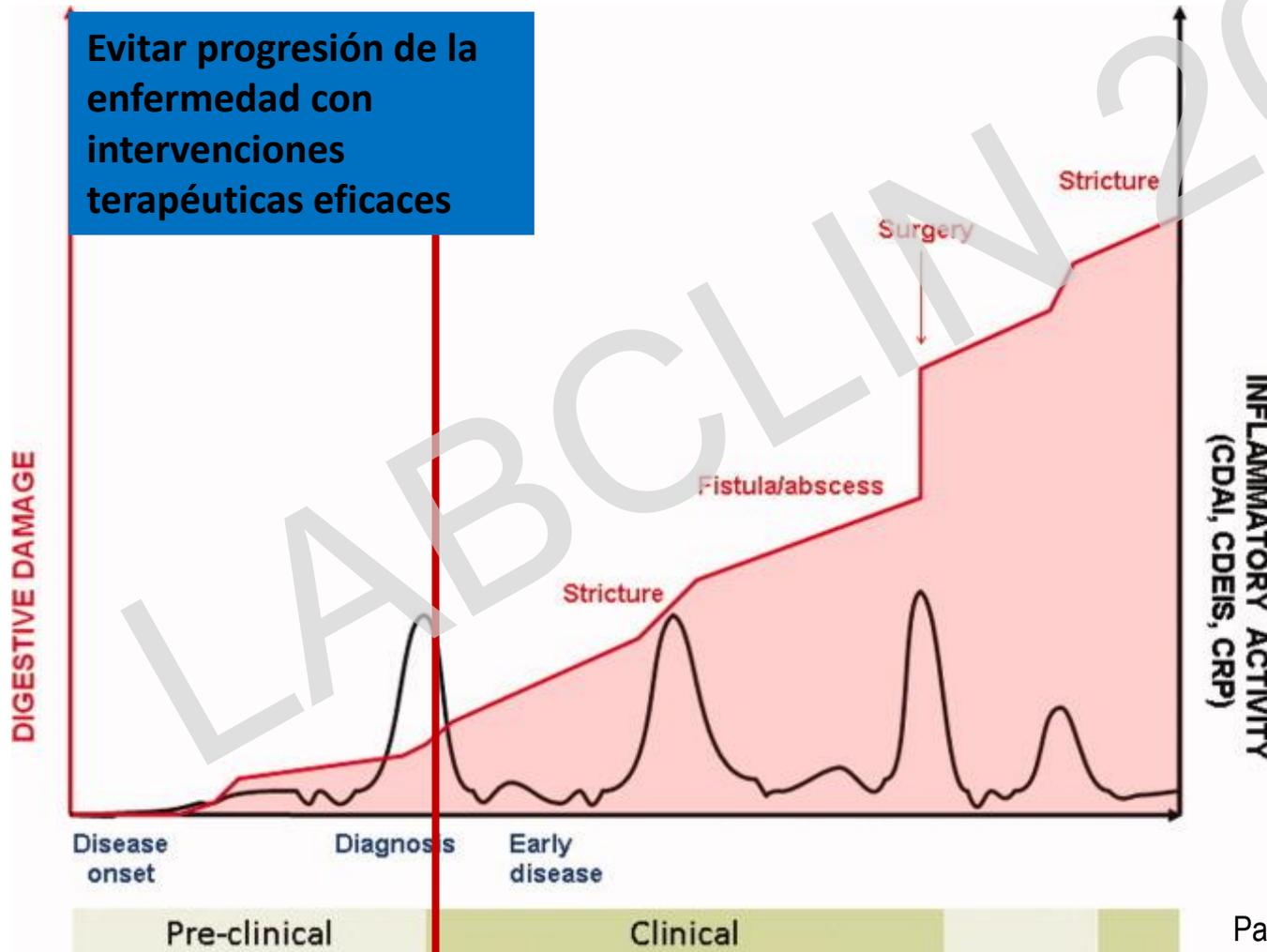
## Fistulizante (B3)



# Evolución del Fenotipo en EC



# Progresión del Daño Intestinal en EC



# Manifestaciones extraintestinales en EII

no asociadas  
al pronóstico  
de la EII

Oftalmológicas

hasta en el  
50% de  
pacientes

Reumatológicas

Hepatobiliares

la aparición de  
una de ellas  
aumenta el  
riesgo de otras

asociadas a EII  
activa o de  
curso  
independiente

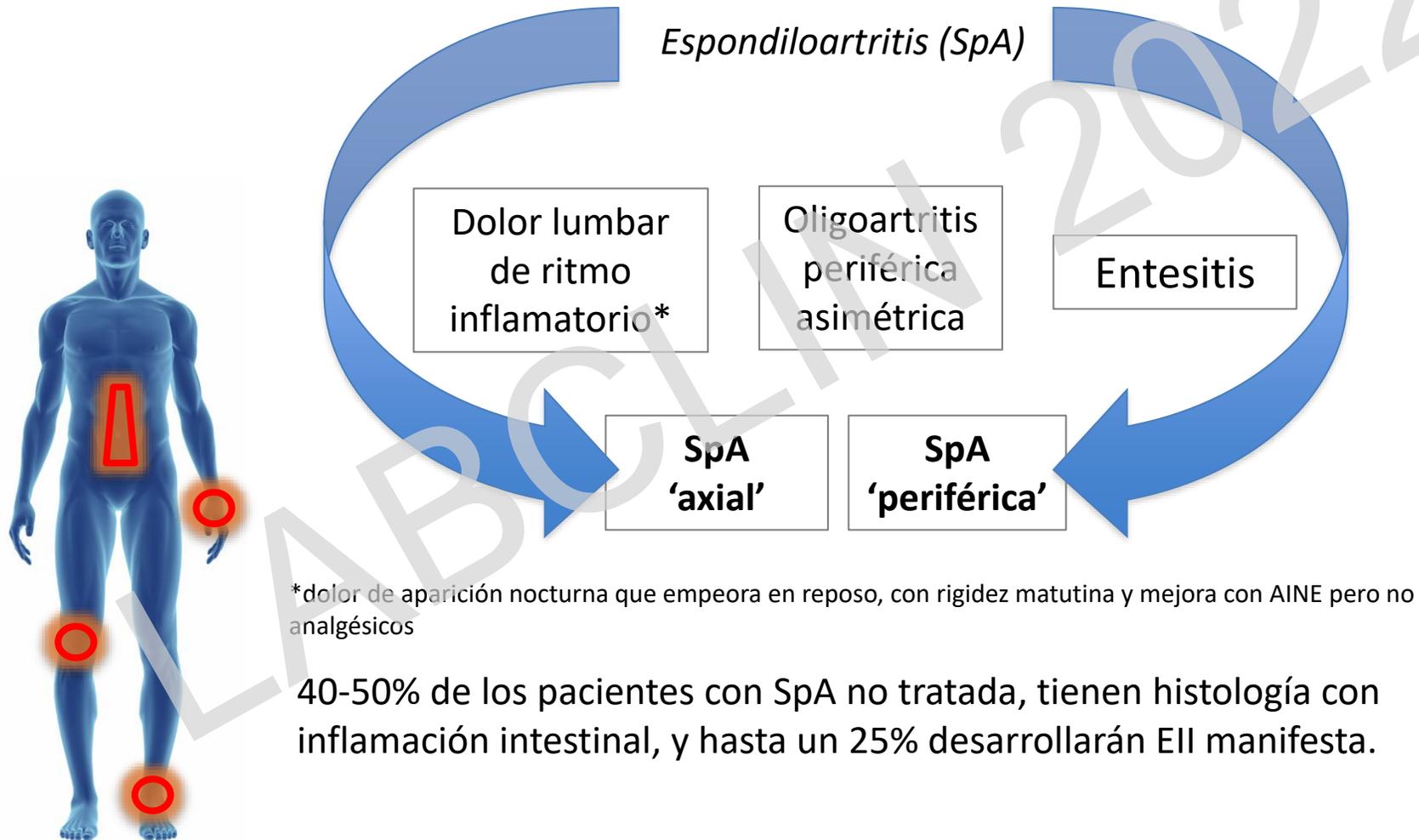
Dermatológicas

antes o  
después del  
diagnóstico de  
EII

enf. colon >>  
intestino  
delgado



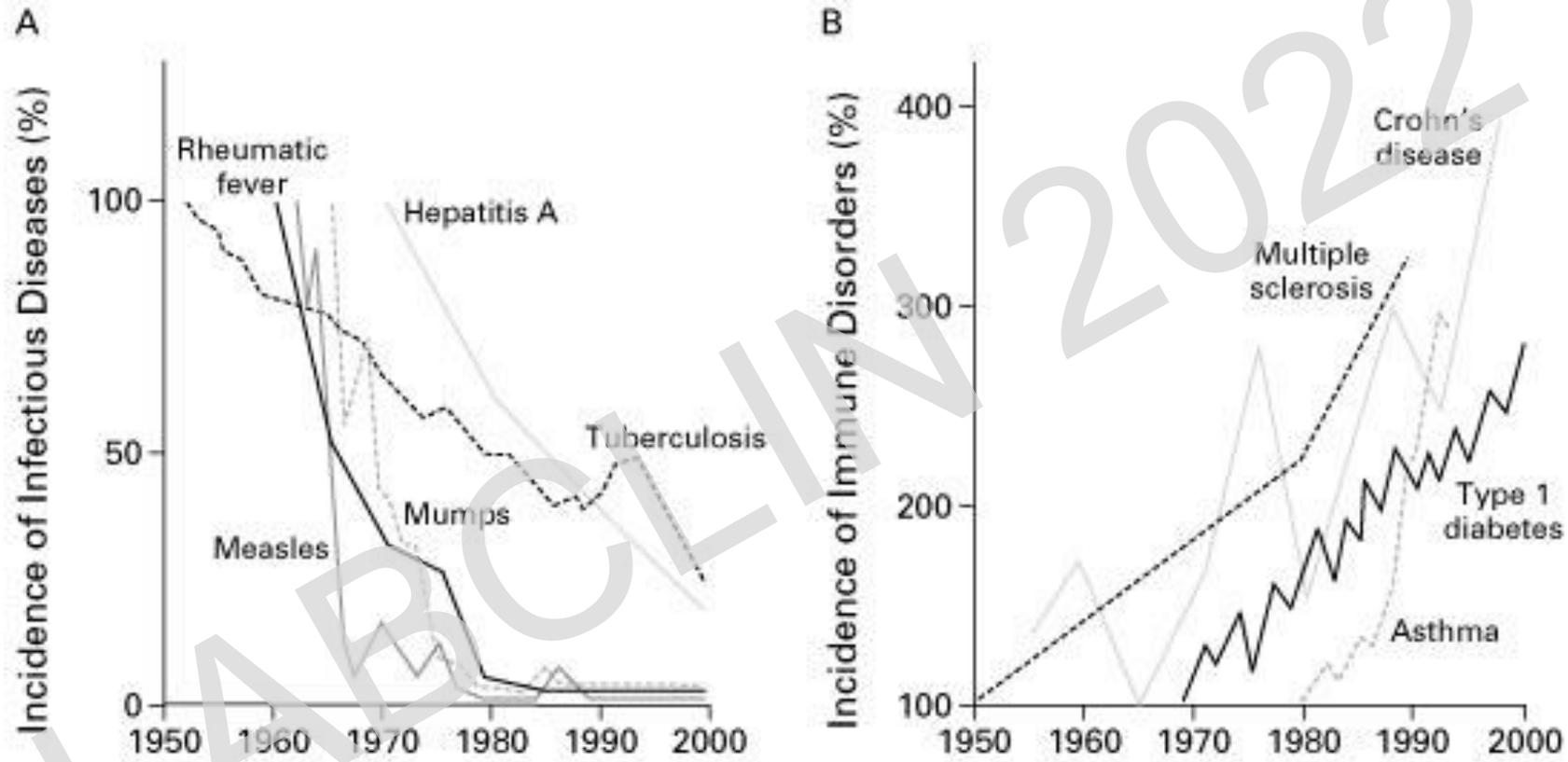
# MEI reumatológicas. *Clasificación actual*



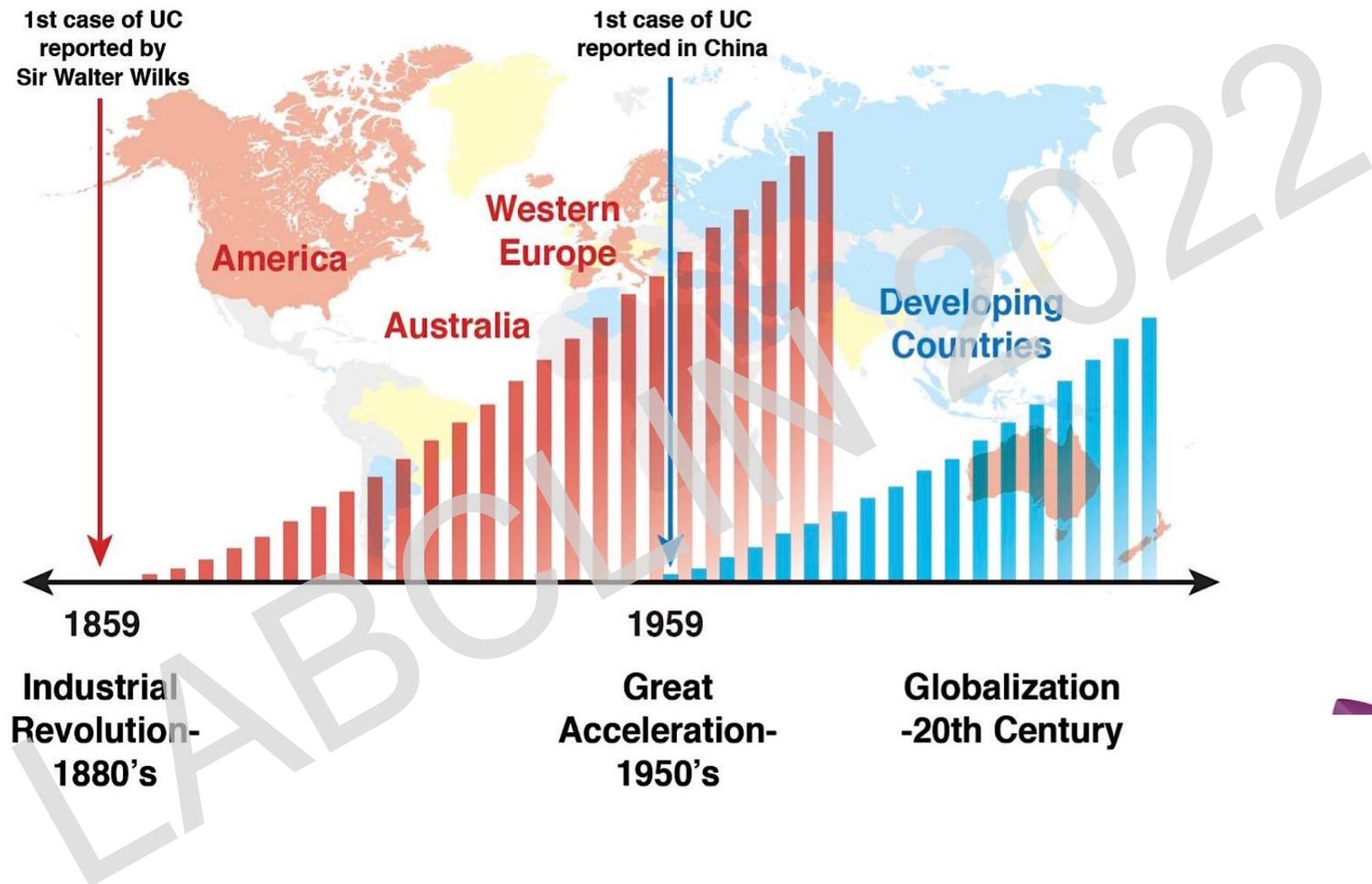
\*dolor de aparición nocturna que empeora en reposo, con rigidez matutina y mejora con AINE pero no analgésicos

40-50% de los pacientes con SpA no tratada, tienen histología con inflamación intestinal, y hasta un 25% desarrollarán EII manifiesta.

# EPIDEMIOLOGÍA



**Relación inversa entre la incidencia de algunas enfermedades infecciosas comunes (Gráfica A) y la incidencia de enfermedades inmunológicas (Gráfica B) entre 1950 y 2000**



Tendencia ascendente en los países industrializados



Problema... la  
superpoblación....  
¿EN EII?

---

LABCLIN 2022



## ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO DE LA INCIDENCIA 2017 DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL EN POBLACIÓN ADULTA EN ESPAÑA

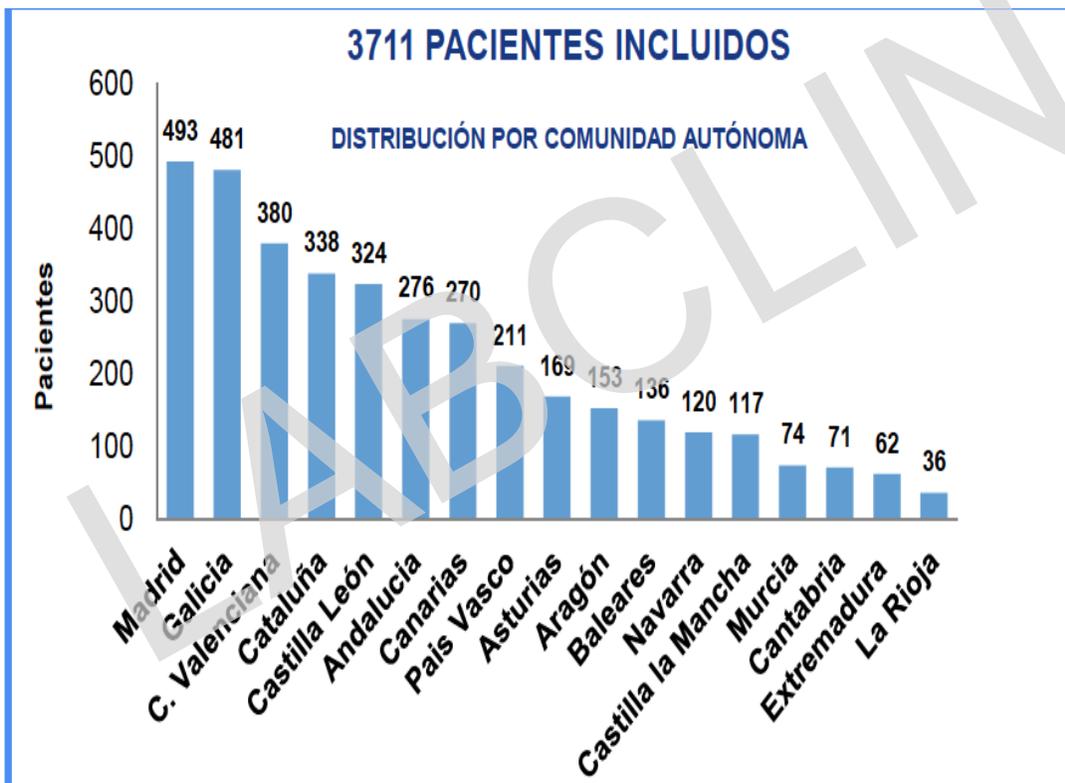
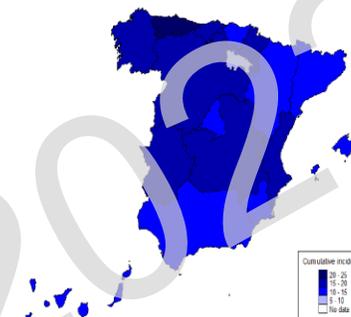
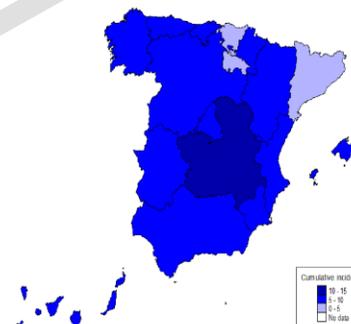


Figure 1. Incidence of inflammatory bowel disease (A), Crohn's disease (B) and ulcerative colitis (C) by Autonomous Communities in Spain in 2017 (cases/100,000 person-years).

A



B



C



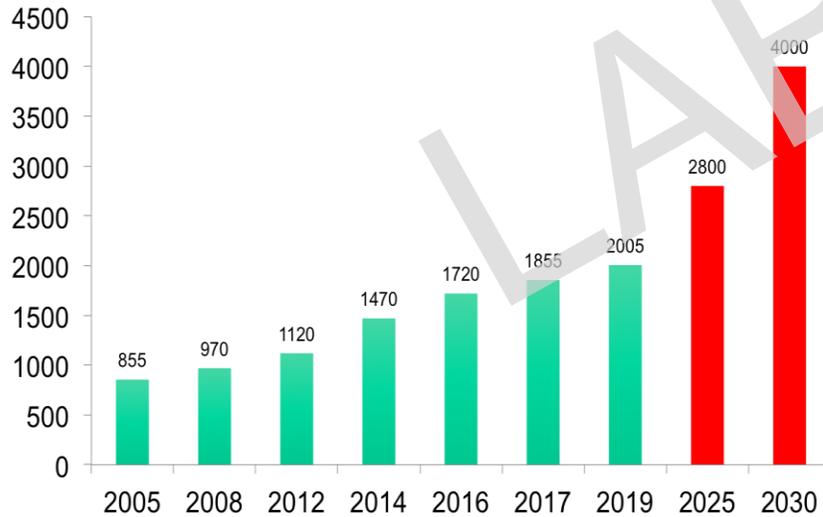
# Y el futuro.... Lleva a la superpoblación....

## #Casiel1x100



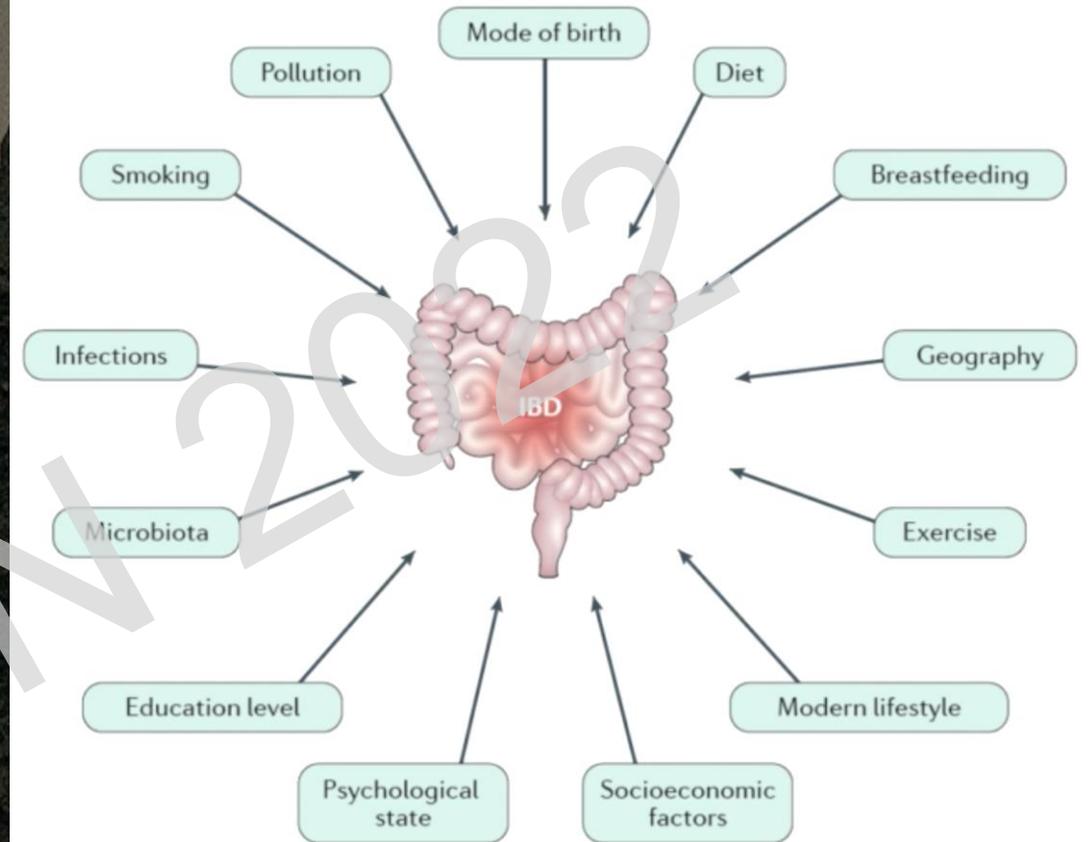
Pacientes EII CHUS

NUMERO PACIENTES EII



# ¿SABEMOS LA CAUSA DE LA EII?

LABCLIN



Ananthakrishnan AN. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2018;15: .136

# ETIOPATOGENIA

- La etiopatogenia de las enfermedades inflamatorias intestinales continúa siendo desconocida
- Genéticos

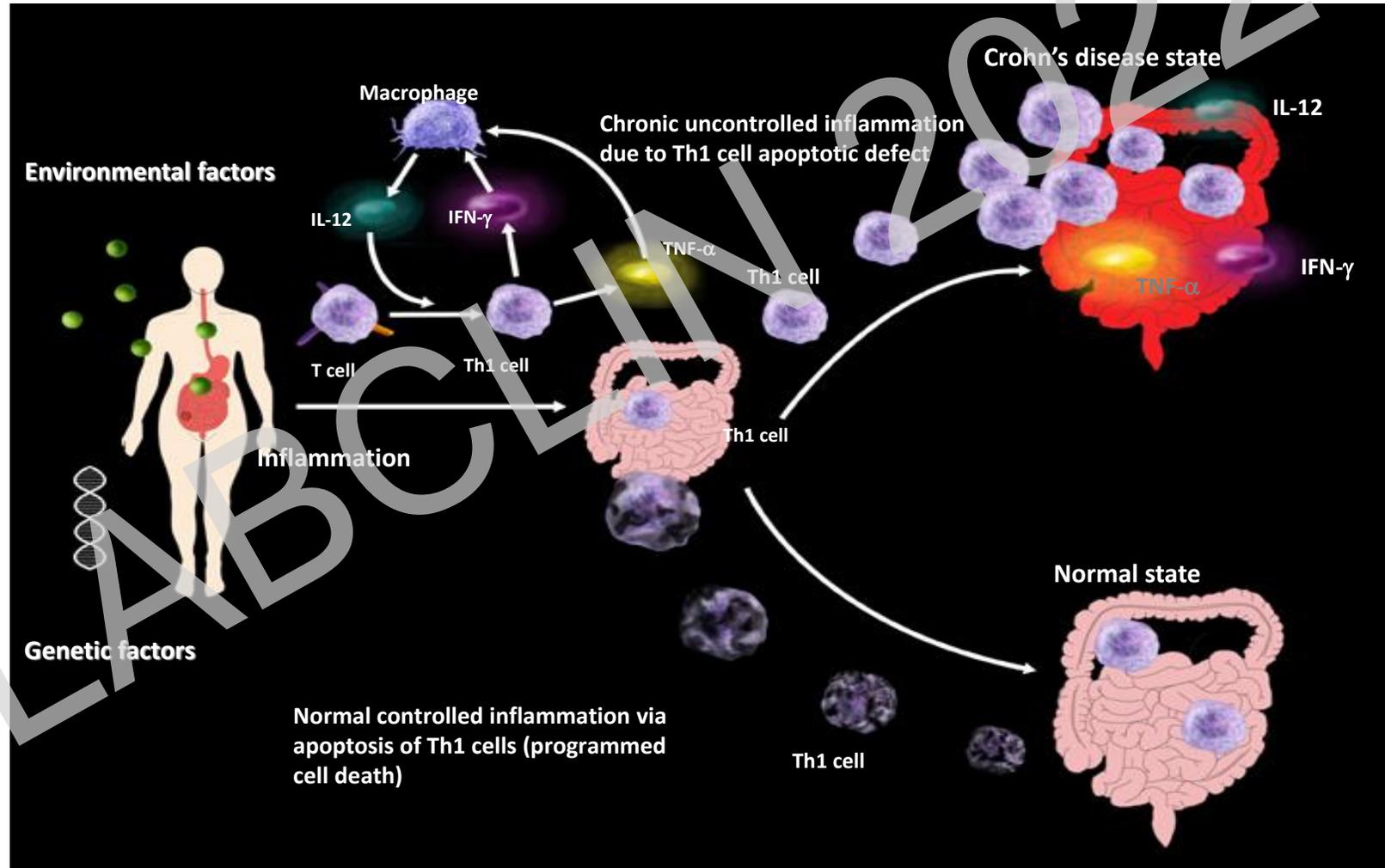
Infecciosos  
ambientales

Inmunológicos

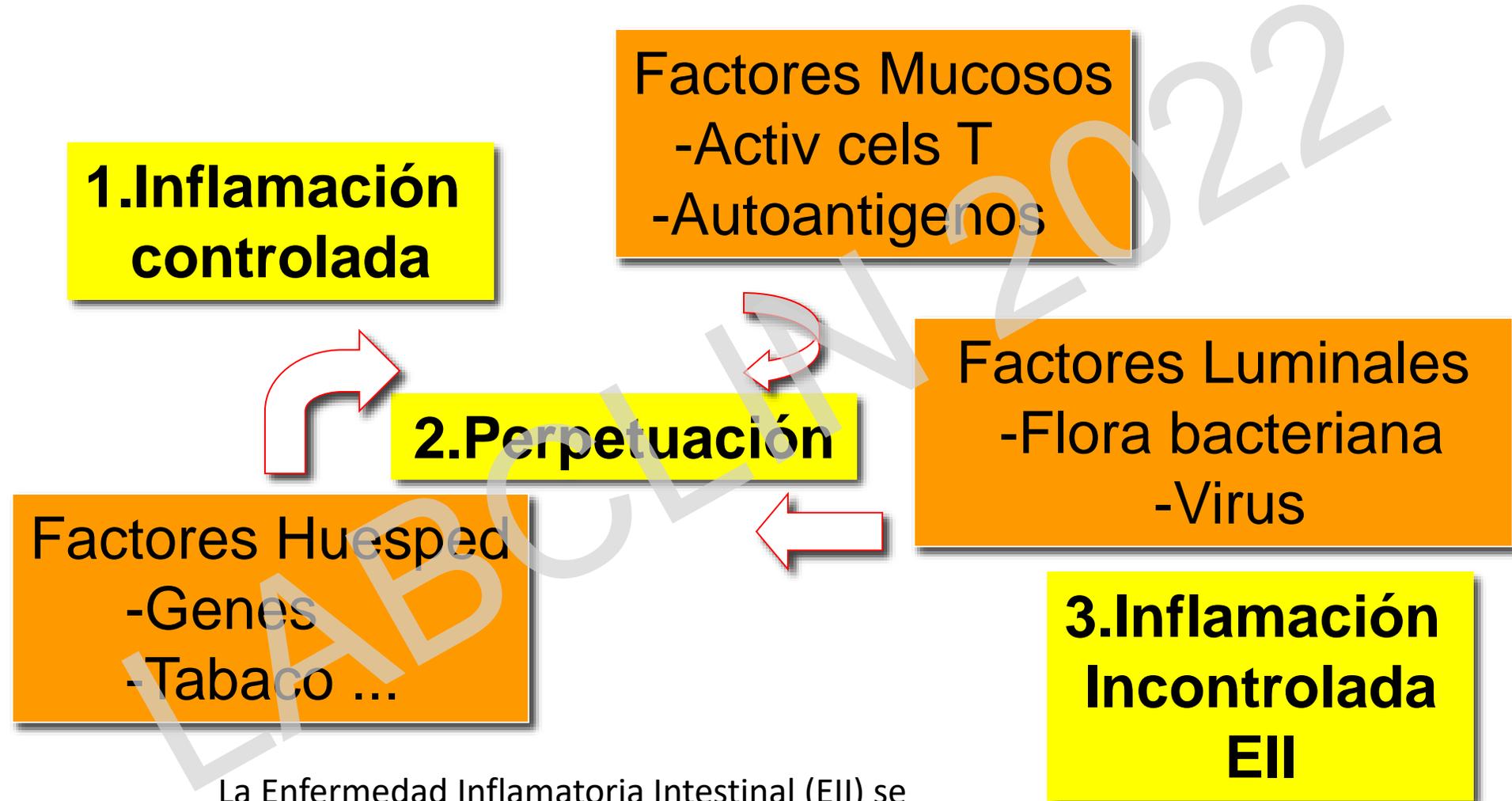
*(Fiocchi, Gastroenterology 2002)*

# CAUSAS EII

Activación crónica de la respuesta inmune en la mucosa

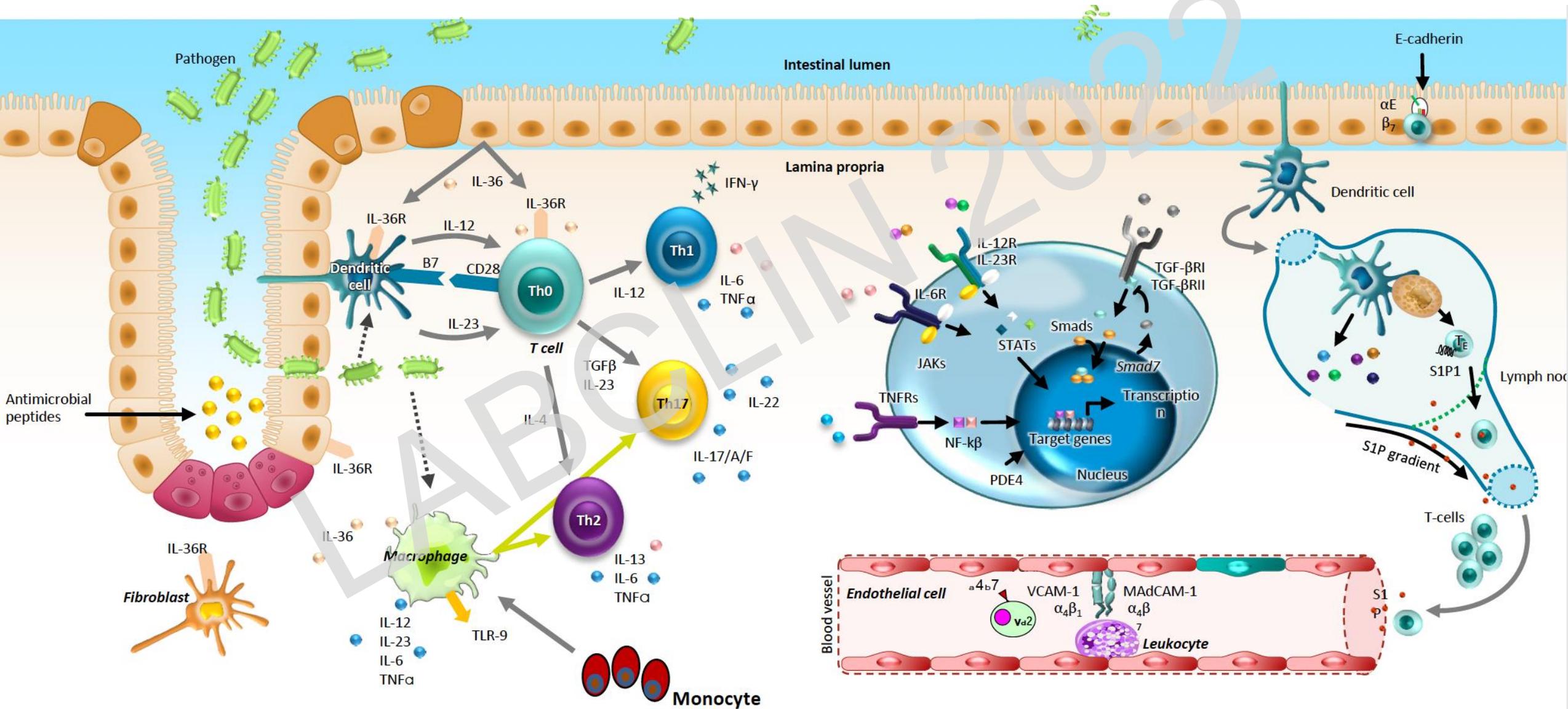


# FISIOPATOLOGIA

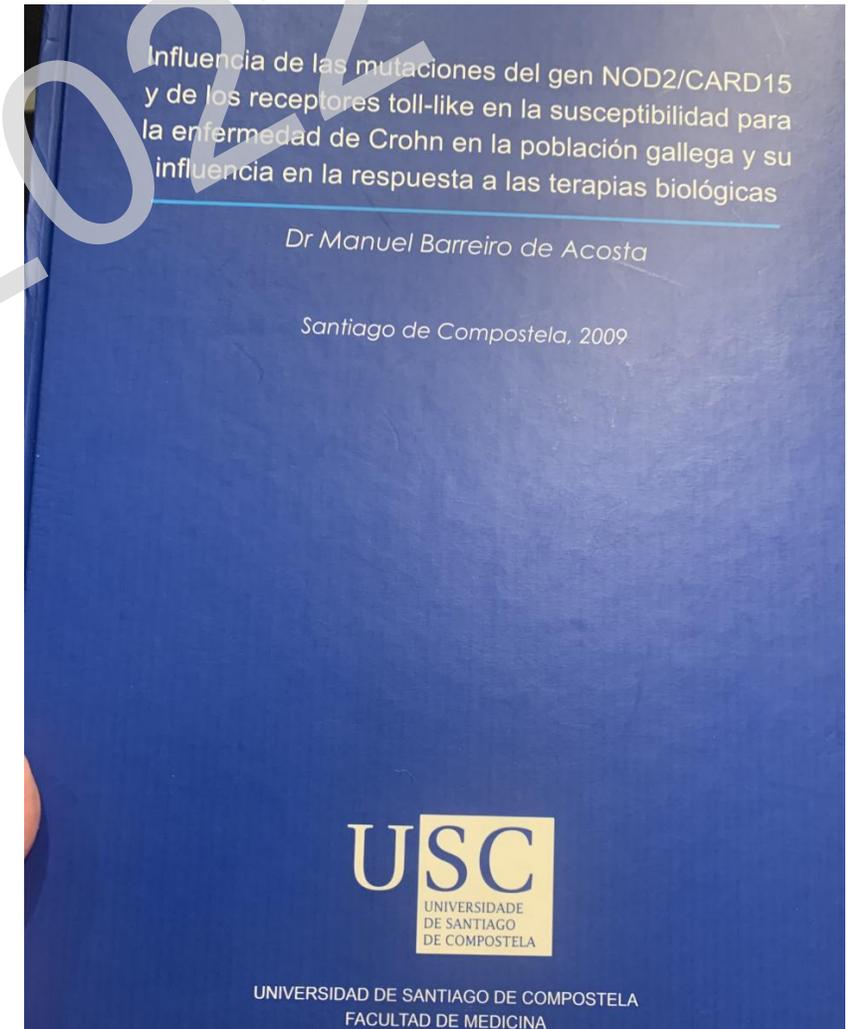
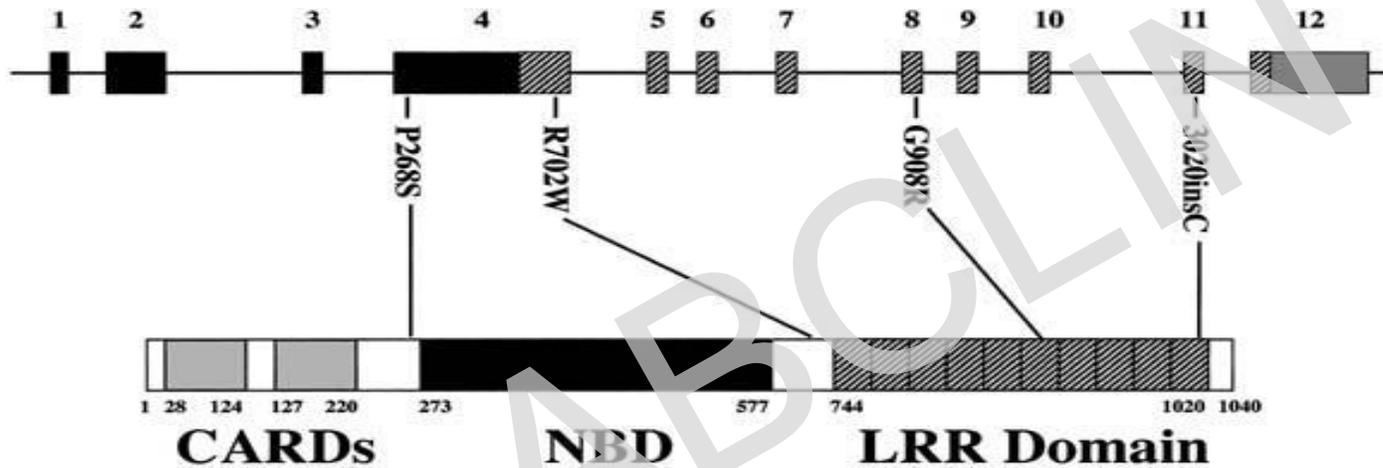


La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) se presenta por una **respuesta aberrante** a bacterias **entéricas no patógenas** originada en un **huésped susceptible**

# GRANDÍSIMOS AVANCES INMUNOLÓGICOS... SON AVANCES EN NUEVAS DIANAS



# La genética... Yo confiaba... y mucho en el gen NOD2/CARD15!



# Y la genética siguió avanzando...

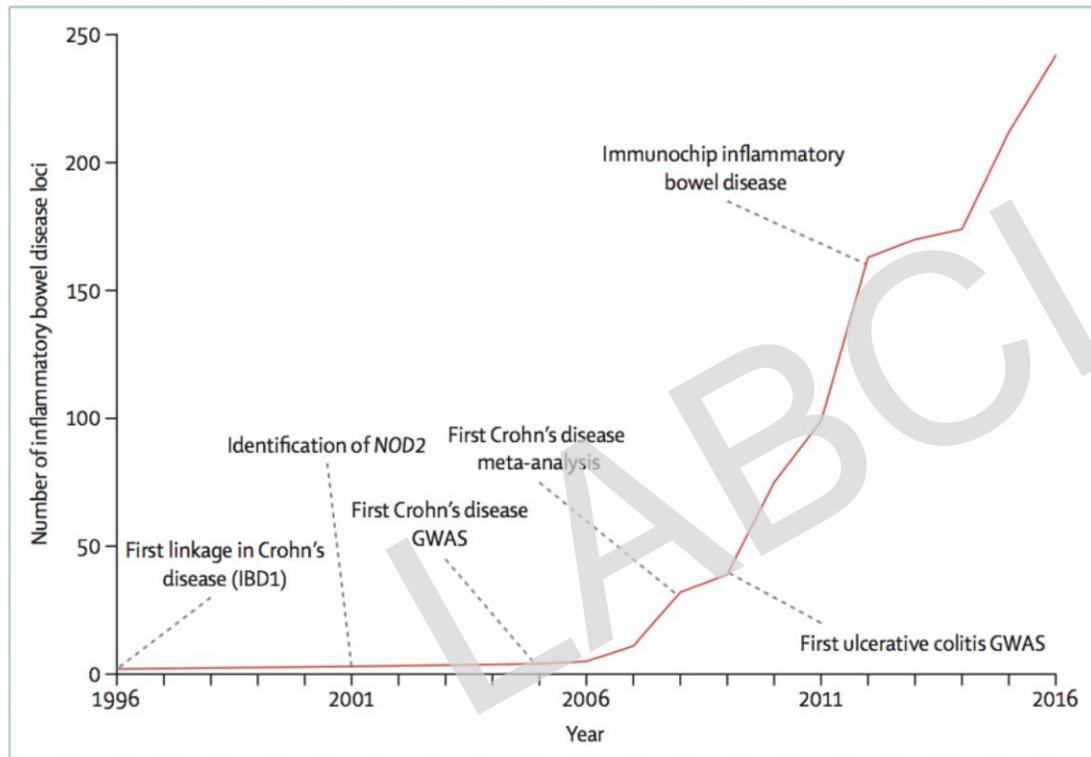


Figure 1: Overview of the history of genetic research in inflammatory bowel disease

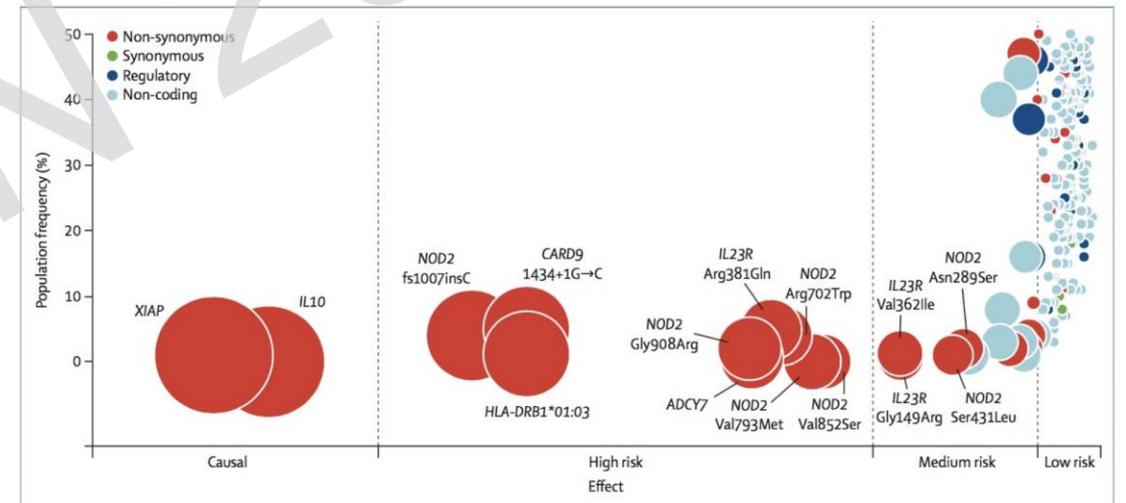
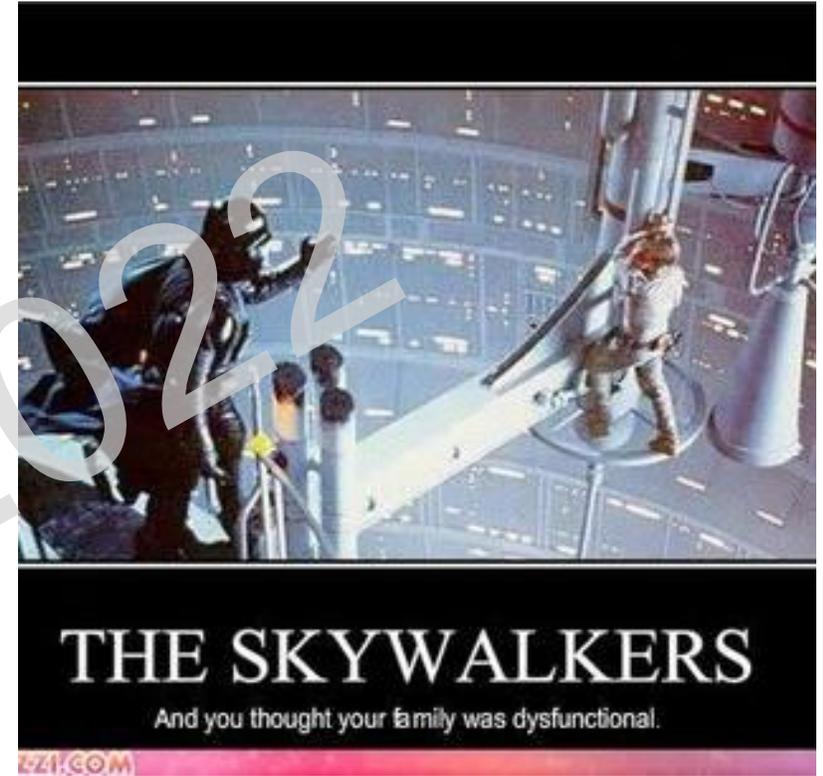


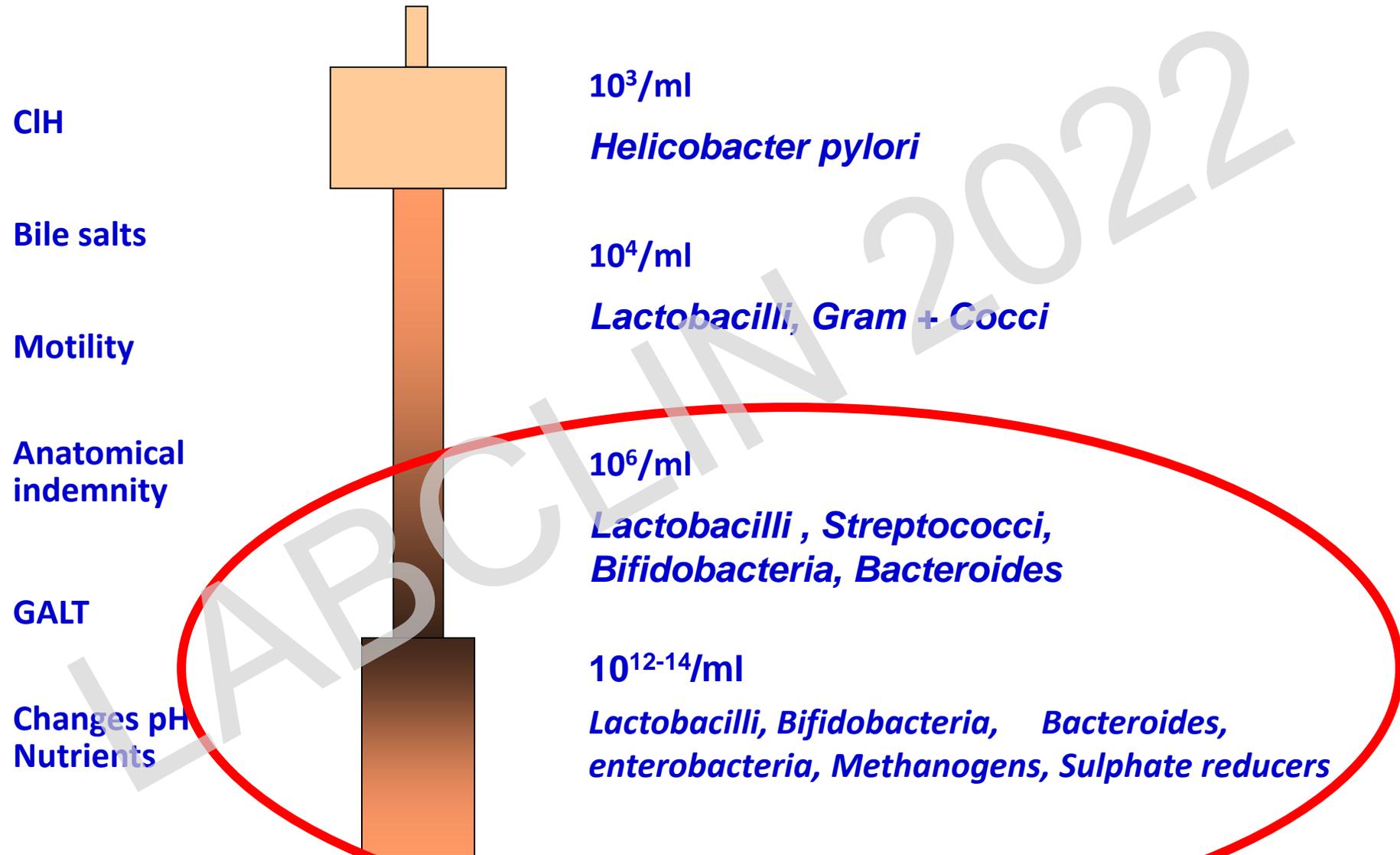
Figure 2: The genetic landscape of inflammatory bowel disease

Both rare and common variants contribute to inflammatory bowel disease risk. Known inflammatory bowel disease risk variants are plotted based on their minor allele frequency and relative effect. XIAP and IL10 are added as representatives of causal rare variants identified in familial cases of very-early-onset inflammatory bowel disease. Variants are high risk (odds ratio [OR] >2), medium risk (1.2-2), or low risk (<1.2), with the position of the variant on the x-axis corresponding to its relative effect. The size of the circles represents effect size, with ORs from de Lange and colleagues,<sup>27</sup> or in cases where loci could be resolved to a single variant with high probability of being causal (posterior probability >50%), effect size was from Huang and colleagues.<sup>28</sup>



GENÉTICA ¿Tiene siempre razón?

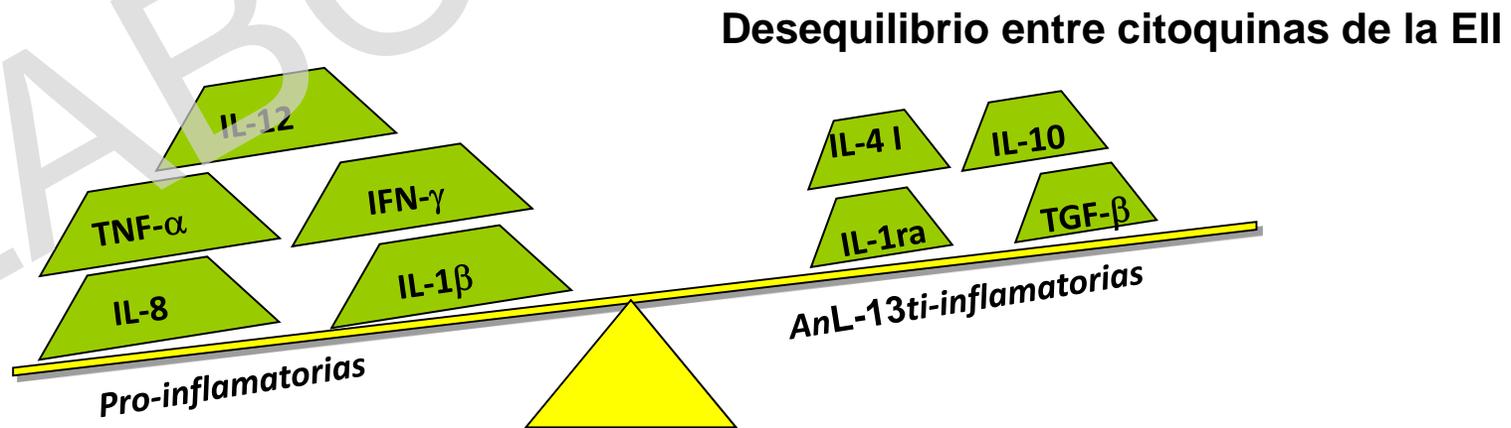
# Adult Human Intestinal Flora





# Factores inmunológicos

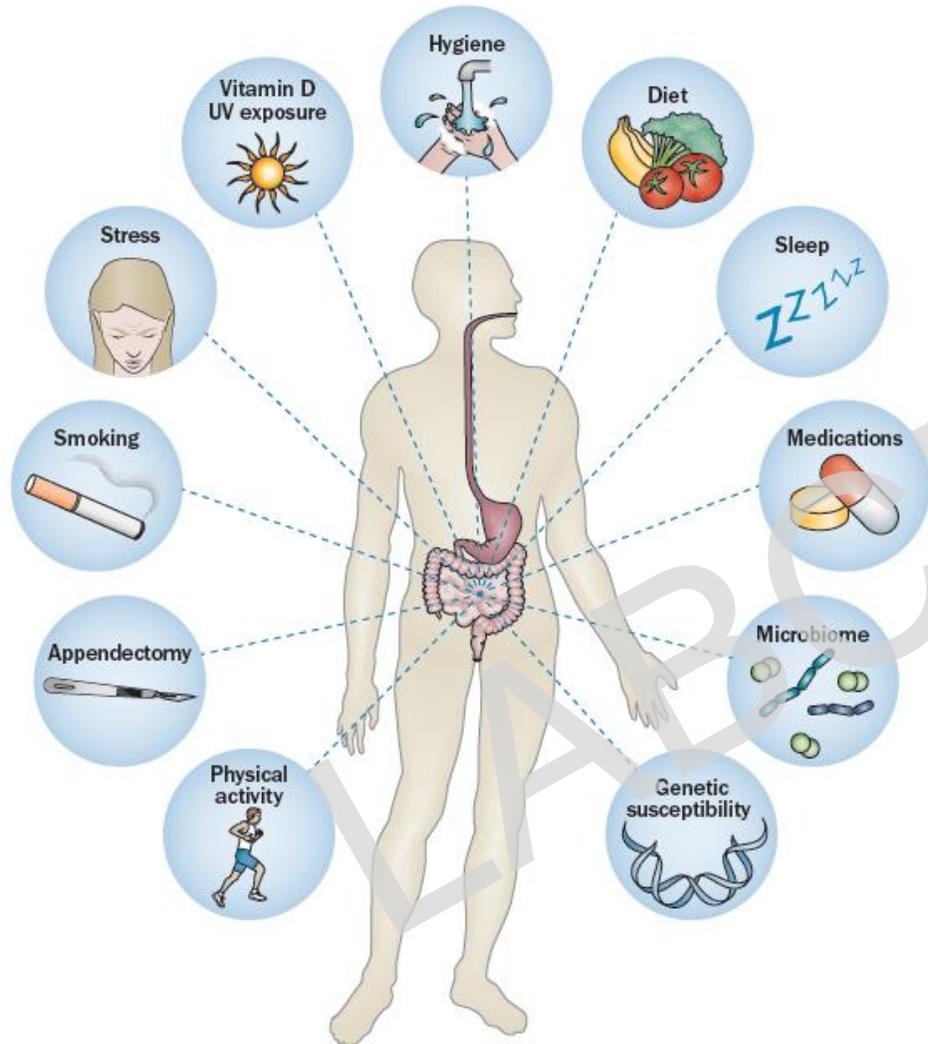
- ✚ **Asociación con otras enfermedades autoinmunes**
  - Cutáneas
  - Reumatológicas
- ✚ **Paciente jóvenes (Buena autoinmunidad)**
- ✚ **Respuesta a tratamientos en relación con la inmunidad**
  - Inmunosupresores -Azatioprina
  - Anticuerpos Monoclonales-Terapias biológicas



# IMPORTANCIA DEL TNF $\alpha$ EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA

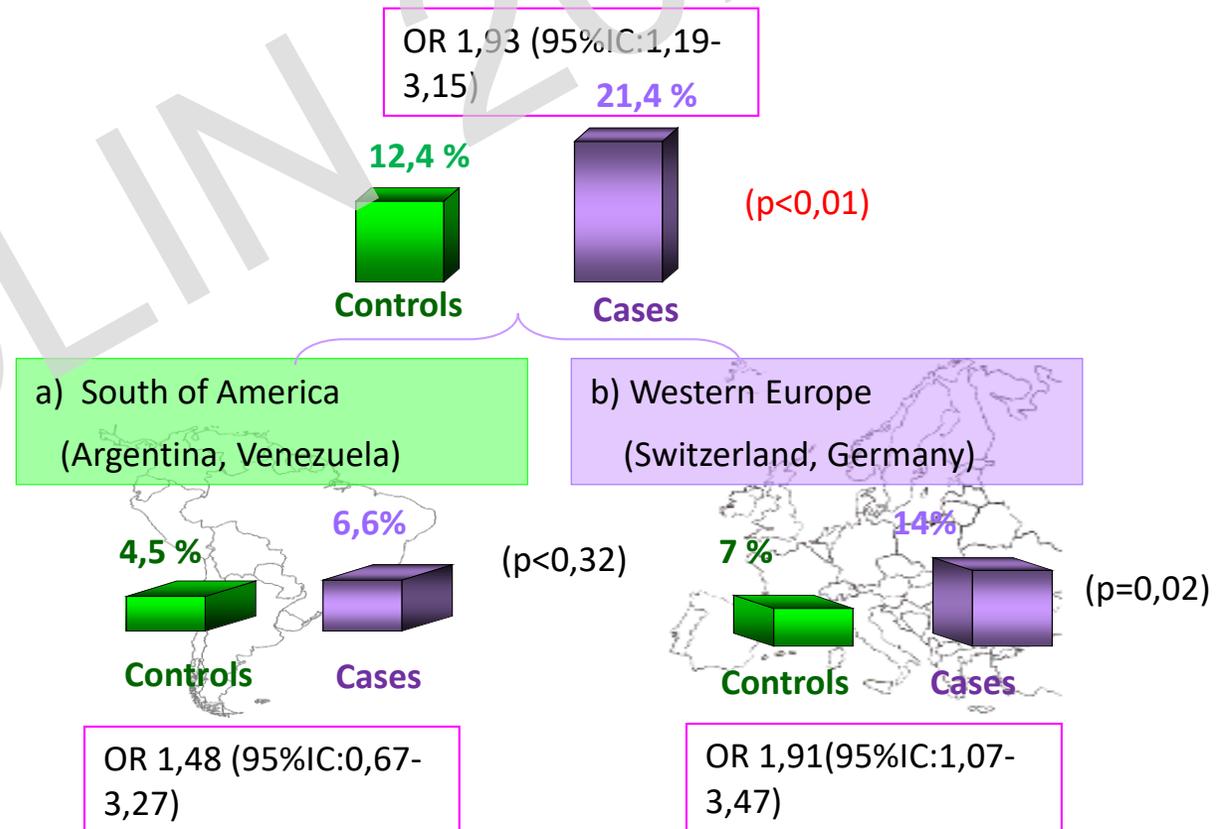
- La producción por la mucosa de TNF $\alpha$  es mayor en pacientes con Enfermedad Inflamatoria intestinal.
- El número de células productoras de TNF $\alpha$  es mayor en pacientes con E.I.I.
- El TNF $\alpha$  está incrementado en la mucosa intestinal en los pacientes con Colitis Ulcerosa y aumentado en mucosa y submucosa en pacientes con E. de Crohn.

# Ambientales... Yo confiaba... y mucho!



## Emigration to western industrialized countries: A risk factor for developing inflammatory bowel disease

M. Barreiro-de Acosta<sup>a, b, \*</sup>, A. Alvarez Castro<sup>a, b</sup>, R. Souto<sup>a, b</sup>, M. Iglesias<sup>b</sup>, A. Lorenzo<sup>a</sup>, J.E. Dominguez-Muñoz<sup>a, b</sup>



# Y sigo confiando en llegar a saber el secreto de la especia!

**ECCO** European Crohn's and Colitis Organisation

17<sup>th</sup> CONGRESS OF ECCO  
FEBRUARY 16-19, 2022

**Meso-environment**

**indoor pollution**

Second-hand smoking, Radon, Indoor allergens (mites, pets, fungi, ...) & infections, Combustion products (CO, NO<sub>x</sub>, particles; biomass burning), Building materials (asbestos, insulation products, VOCs from paints, wood products, ...), Household chemicals (cleaning agents, biocides, pesticides, air fresheners, perfumes, ...)

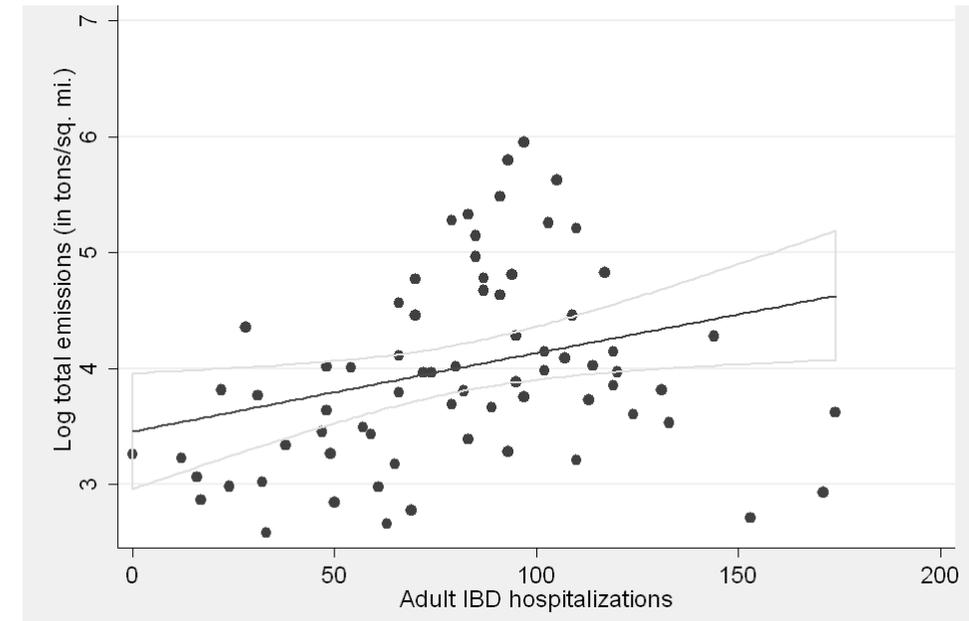
**Occupational agents** (natural and man-made chemicals, metals, dusts and fibres, biological agents, noise, radiation, ...; traditional and novel materials, e.g. nanomaterials)

transportation



HANDAN- China

Coruscant





# Residential green and blue space associated with lower risk of adult-onset inflammatory bowel disease: Findings from a large prospective cohort study

Zilong Zhang <sup>a</sup>, Lan Chen <sup>a</sup>, Zhengmin (Min) Qian <sup>b</sup>, Haitao Li <sup>c</sup>, Miao Cai <sup>a</sup>, Xiaojie Wang <sup>a</sup>, Stephen E. McMillin <sup>d</sup>, Michael G. Vaughn <sup>b</sup>, Kun Liu <sup>e</sup>, Zhongjun Shao <sup>e</sup>  , Hualiang Lin <sup>a</sup>  

## Highlights

- Green space and blue space (water) may have proactive effects against inflammatory bowel disease (IBD), but current evidence is limited.
- Exposure to residential green space, blue space and natural environment was associated with a lower risk of incident IBD.
- Stronger associations were observed in participants from more deprived areas.

# Tabaco

- ✚ La EC es una enfermedad de fumadores y la CU es una patología de no fumadores y ex-fumadores
- ✚ Sobre el 50% de los pacientes con EC son fumadores (rango 39-72%)
  - ◆ Más en mujeres
- Fumadores con CU (11-23%)
- Población general 35%

*(Birrenbach, Inflamm Bowel Dis 2004)*

*(Timmer, Gastroenterology 1998)*



# EL TABAQUISMO Y LA ENFERMEDAD DE CROHN

*Sabía usted que....*

- **Fumar tabaco aumenta el riesgo de desarrollar Enfermedad de Crohn entre 2 y 4 veces.**
- **En los pacientes que fuman, la enfermedad evoluciona peor con más inflamación, más riesgo de fístulas y más necesidad de cirugía.**
- **Los pacientes que han sido operados y fuman tabaco tienen una evolución más complicada.**
- ***Además el tabaco provoca dependencia psíquica, disminuye el gusto y el olfato, ocasiona bronquitis crónica y es responsable del 25 % de los infartos de miocardio y del 90% de los cánceres de pulmón.***

En la actualidad se recomienda dejar de fumar a los pacientes con Enfermedad de Crohn, para lograr una óptima evolución y una mejor respuesta al tratamiento.



# Efectos del tabaco en CU

- **Algunos estudios han demostrado efectos beneficiosos del tabaco**
  - Menores tasas de hospitalización en fumadores
  - Menor número de brotes
- **Estudios de pacientes con CU tratados con nicotina**
  - Resultados contradictorios
    - Estudios favorables, otros no



*(Boyko, N Eng J Med 1987)*

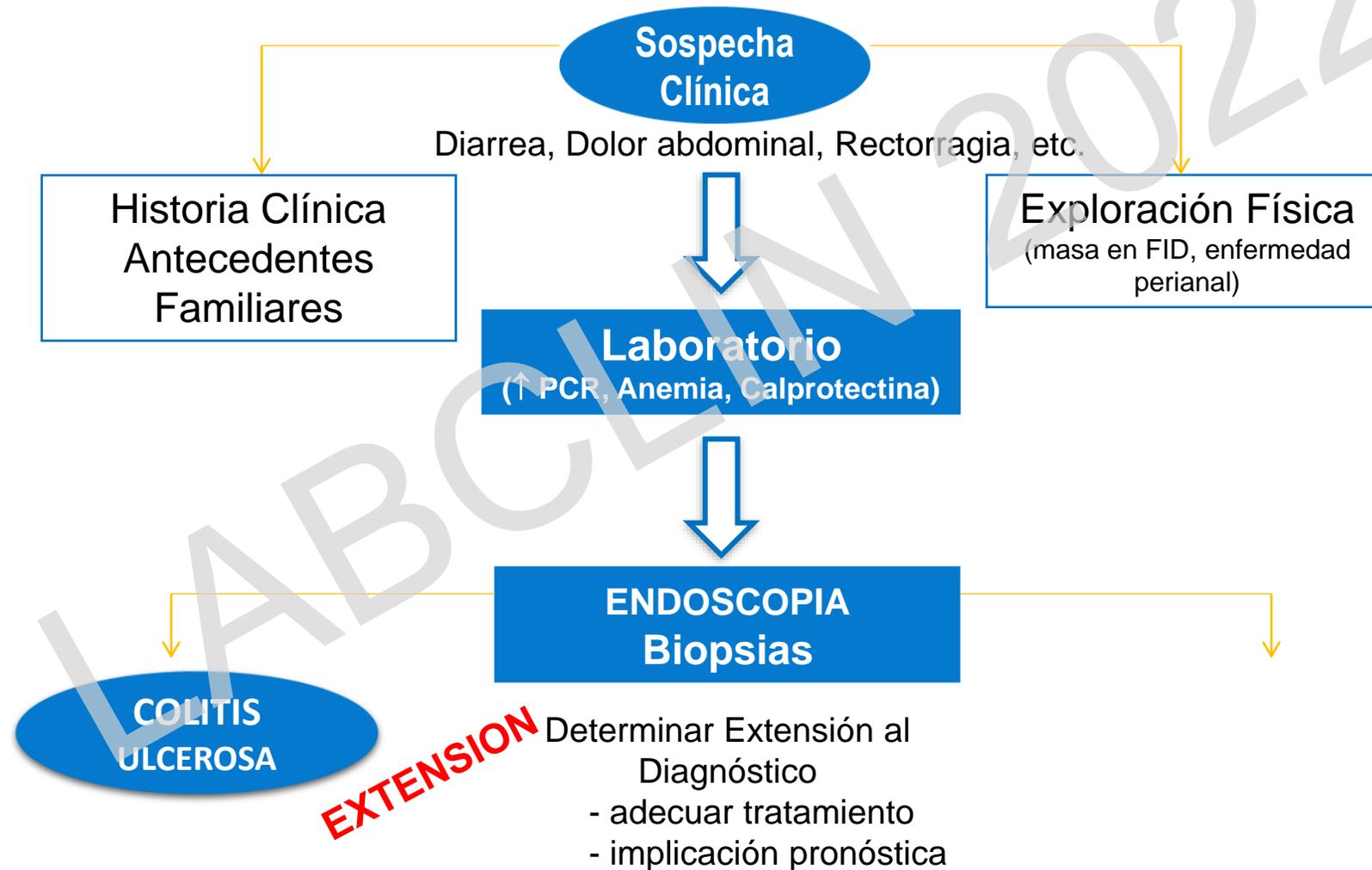
*(Mitchel, Gut 2003)*

# Efectos del tabaco en CU

- **No es ético recomendar fumar**
  - Mayor riesgo otras enfermedades (cáncer)
- **Tabaco >1000 sustancias**
  - ¿Cuál beneficia CU?



# Algoritmo Diagnóstico COLITIS



## Sospecha clínica de colitis ulcerosa

Síntomas	Afectación sistémica
<p>Diarrea mucosanguinolenta diurna y/o nocturna</p> <p>Dolor abdominal</p> <p><b>Sangrado rectal (&gt;90%)</b></p> <p>Urgencia defecatoria</p> <p>Tenesmo rectal</p> <p>Pujos de moco y sangre</p>	<p>Pérdida de peso</p> <p>Febrícula o fiebre</p> <p>Malestar general</p> <p>Hiporexia</p> <p><b>Colitis más extensas</b></p>

# Datos de laboratorio

## Reactantes de fase aguda y otros parámetros biológicos

### Proteína C reactiva

Presente en mínima cantidad en plasma

Aumenta en respuesta a la inflamación / lesión:

- ❖ rápidamente (detectable en 6-10 h)
- ❖ ante discretos estímulos inflamatorios
- ❖ su incremento porcentual puede ser muy grande
- ❖ útil para diferencial de patología funcional

### Otros

VSG, fibrinógeno, lactoferrina, orosomucoide,  $\alpha_1$ antitripsina

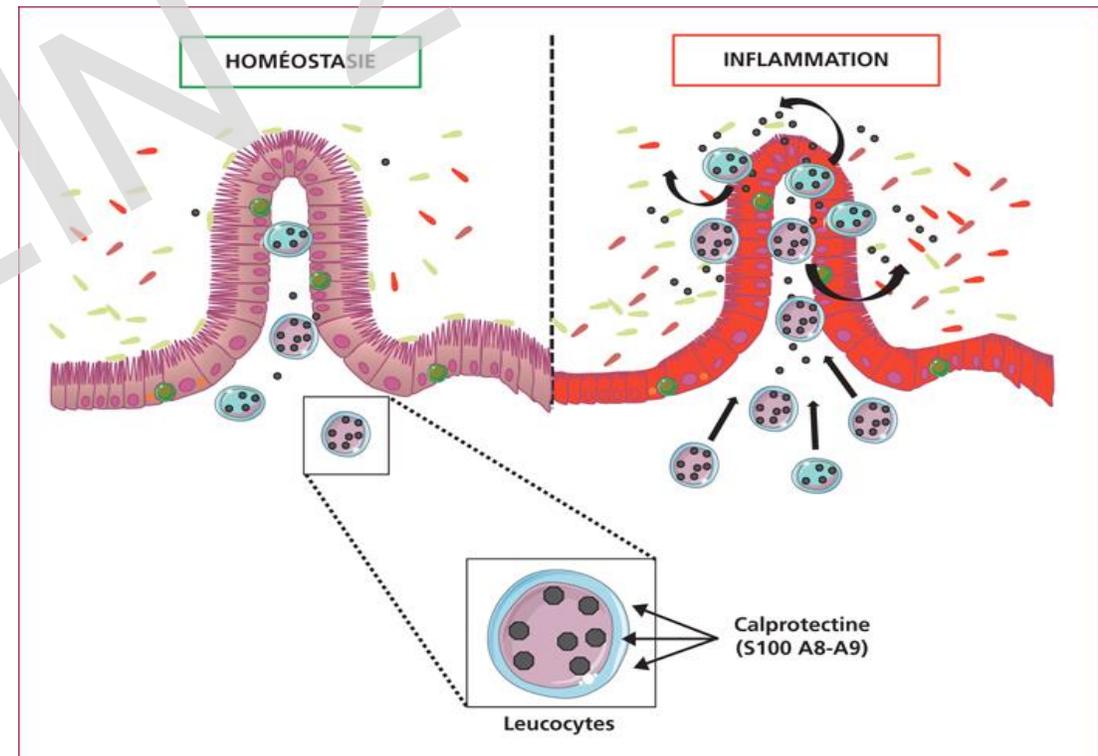
Albúmina, hemoglobina, plaquetas, leucocitos, potasio, ...

# Estudio en heces

- Método fácil
- No invasivo
- Facilmente repetible
- Descartar sobreinfecciones
  - Clostridium Difficile
- Valorar actividad
  - Calprotectina fecal
    - Diagnóstico en niños
    - Pronóstico

❖ La calprotectina es un proteína (S100) que se une al calcio y tiene una importante función antimicrobiana

❖ Constituye el 60% de las proteínas del citoplasma de las células mieloides (neutrófilos, monocitos, macrófagos activados) que participa en su mecanismo de transducción

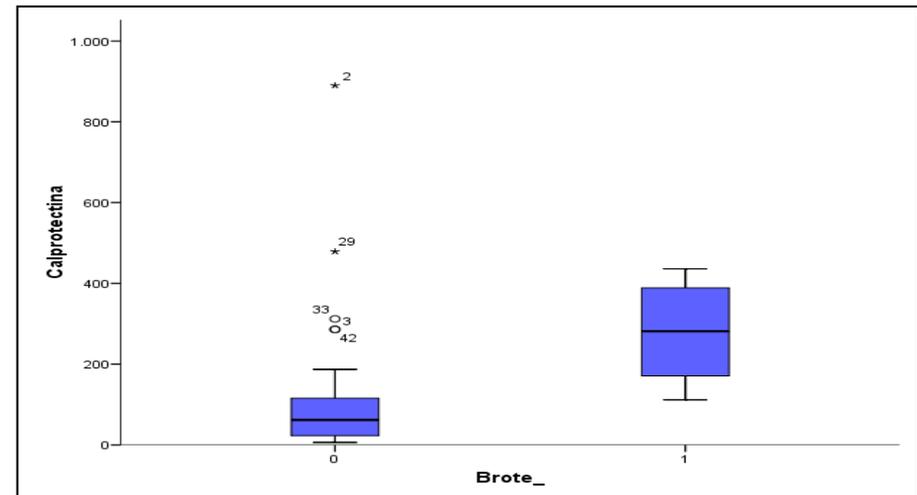


# Futuro actividad

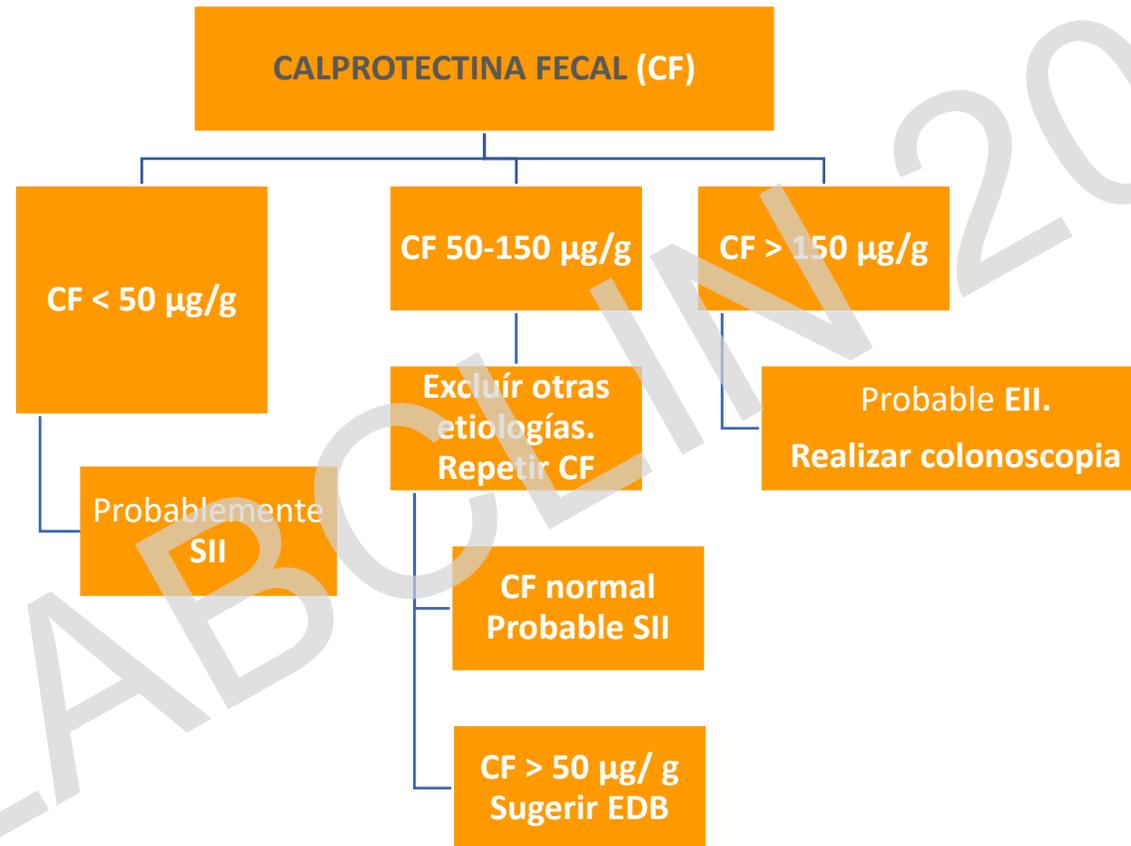
- Calprotectina



CALPROTECTINA FECAL



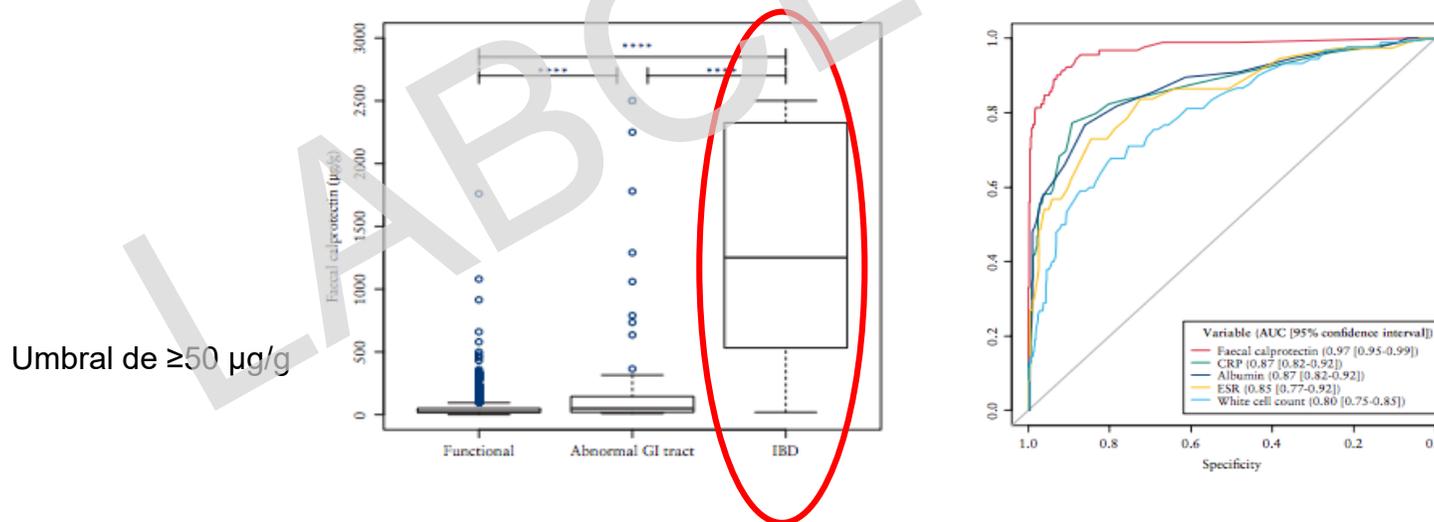
# UTILIDAD DIAGNÓSTICA



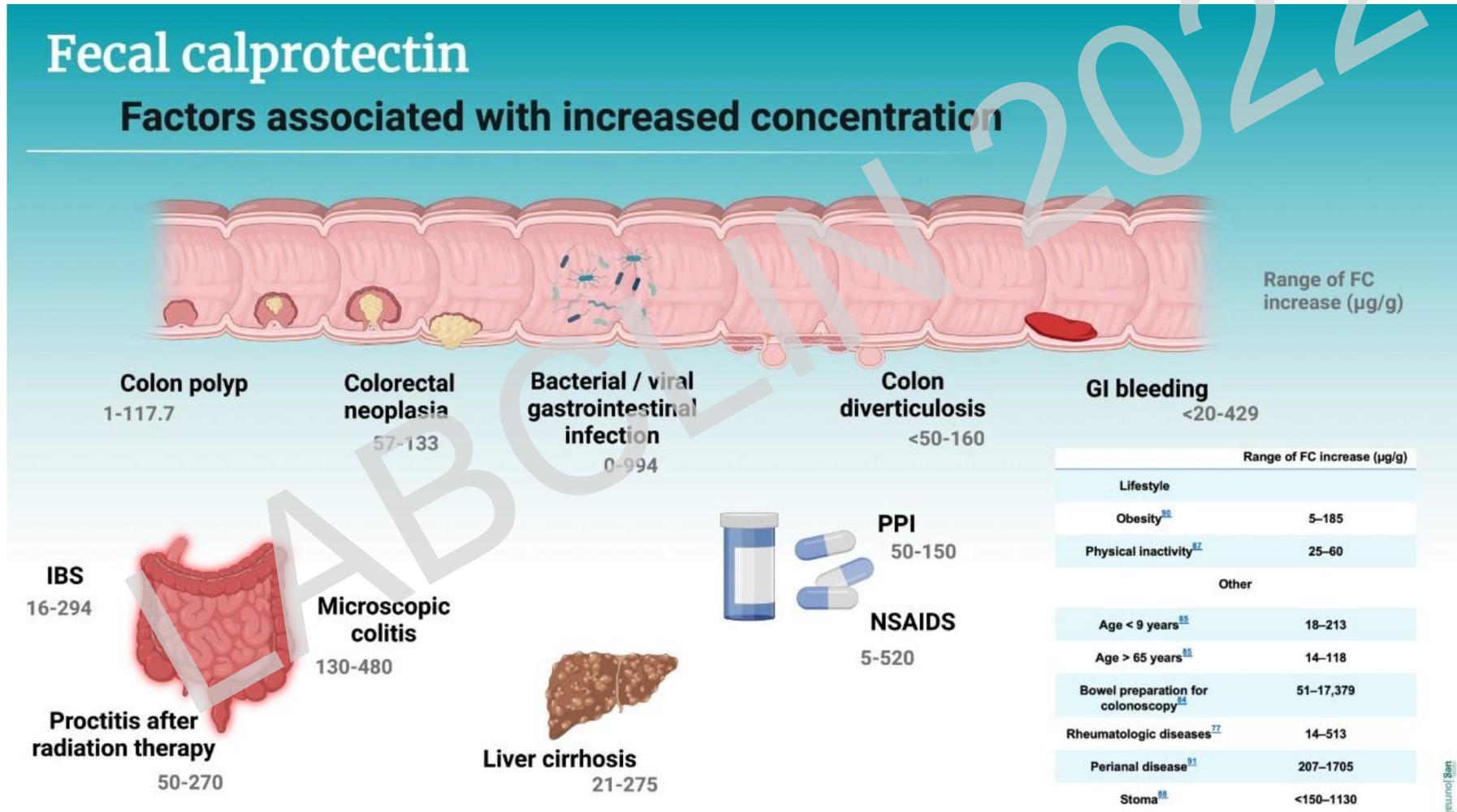
# Exploraciones complementarias

## Utilidad clínica y diagnóstica de la calprotectina fecal en la primera visita en un Servicio de gastroenterología

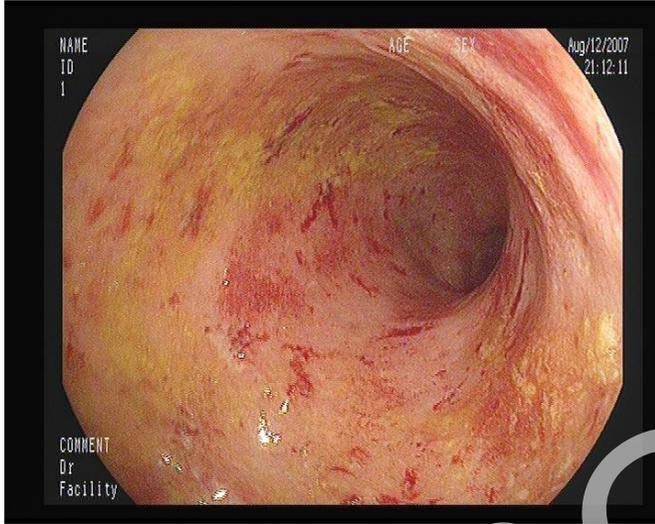
- Estudio retrospectivo n = 895 (16-50 años)
- Consultas en atención primaria por síntomas de tracto digestivo bajo
- Diagnóstico final: 10,2% EII, 7,3% otra patología orgánica digestiva y 63,2% patología funcional



# DX Diferencial



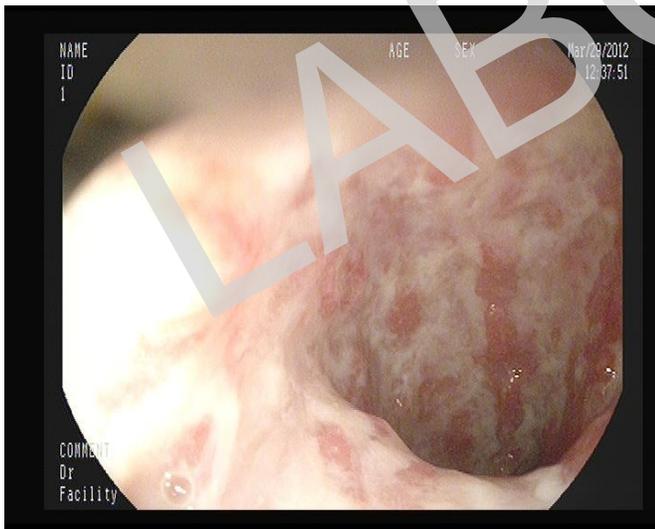
# Endoscopia en la CU



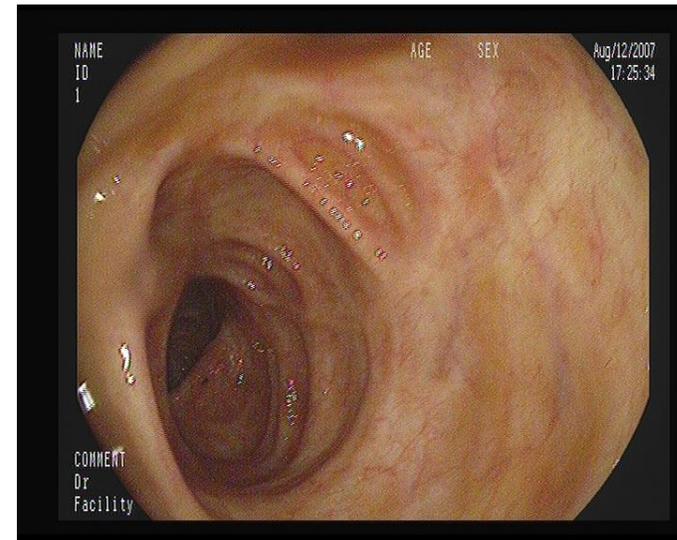
Participación rectal  
Lesiones continuas  
Pérdida patrón vascular



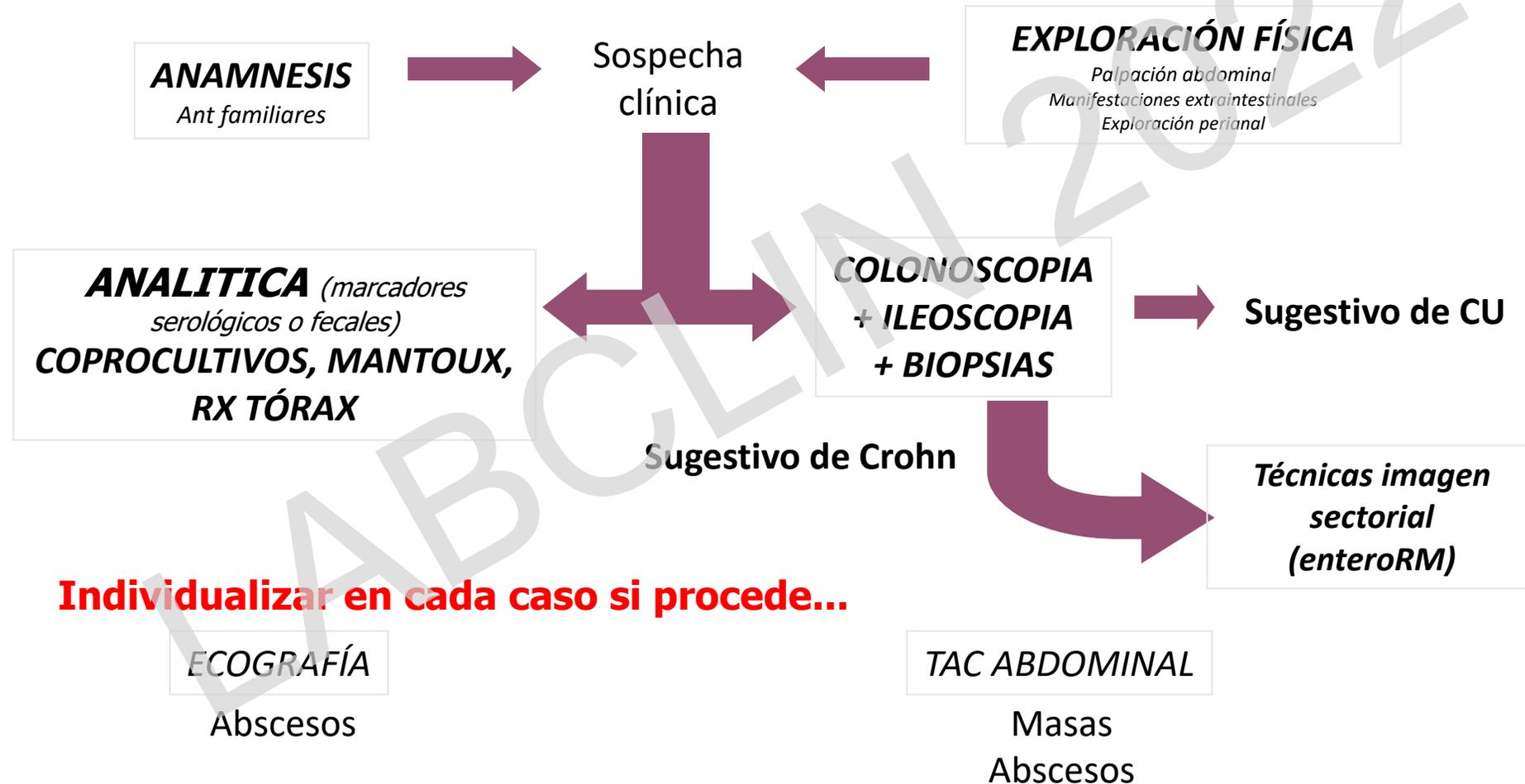
Granularidad  
Eritema



Friabilidad  
Erosiones o ulceraciones



# Estrategia diagnóstica global de la EII



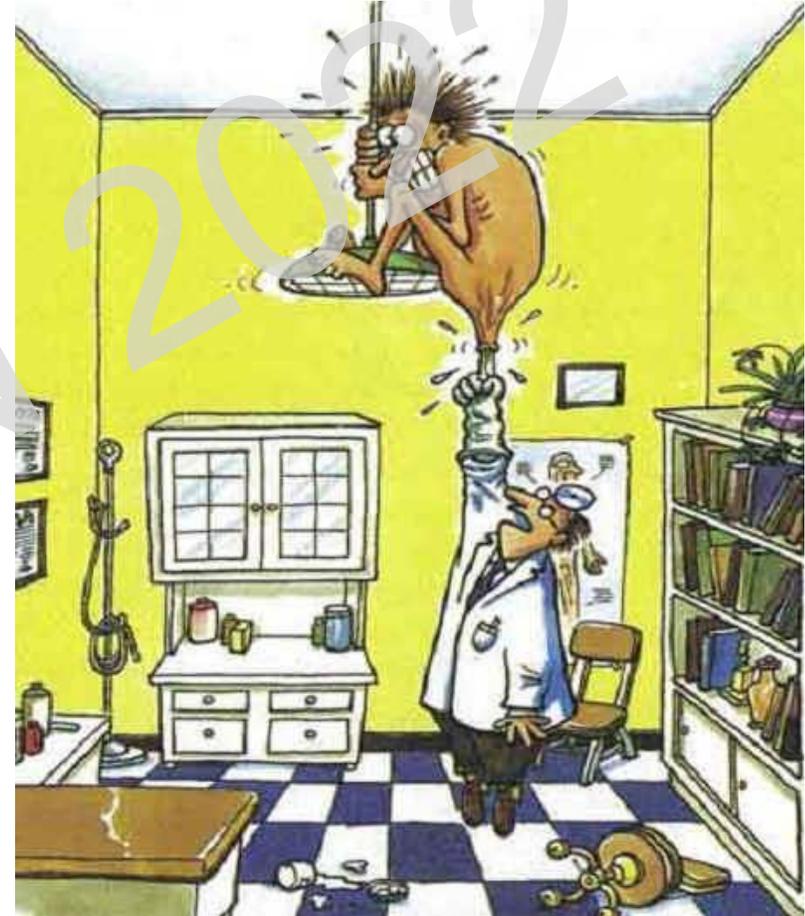
# Sospecha clínica de enfermedad de Crohn

Manifestaciones clínicas más variables que en la CU por la afectación transmural y la variabilidad de la extensión

Síntomas	Afectación sistémica	Exploración física
<b>Dolor abdominal</b> <b>Diarrea de &gt;6</b> semanas	<b>Pérdida de peso</b> <b>Fiebre</b> <b>Malestar general</b> Retraso del crecimiento en niños	Enfermedad perianal <b>Masa abdominal</b>

# Exploración física

- Tacto rectal
- Exploración perianal
  - Antecedentes de fistulas



- Palpación abdominal
  - Masa abdominal ¿sabéis lo que es?



Dan O'Bannon guionista de Alien tenía Crohn



# Pruebas de laboratorio

- Hemograma (anemia, leucocitosis, trombocitosis)
- Bioquímica general: pruebas hepáticas, función renal e iones
- Análisis nutricionales: sideremia, vitamina B12 y fólico, albúmina, proteínas totales
- Otros: TSH, Ac celiacía, Ig, Ac VIH...
- Serología VHB y C
- Coprocultivo, toxina Clostridium difficile, parásitos en heces
- PPD (Mantoux)

# Marcadores serológicos y fecales

- Marcadores serológicos
  - PCR
  - VSG
  - Otros
- Marcadores fecales
  - Calprotectina
  - Lactoferrina
  - Otros

**Lamentablemente no existe un análisis de sangre ni de heces para diagnosticar el Crohn**

Descartar organicidad

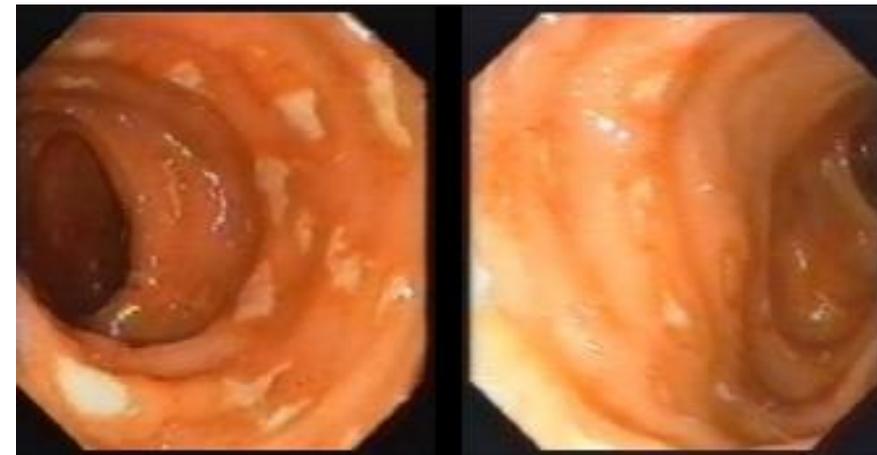
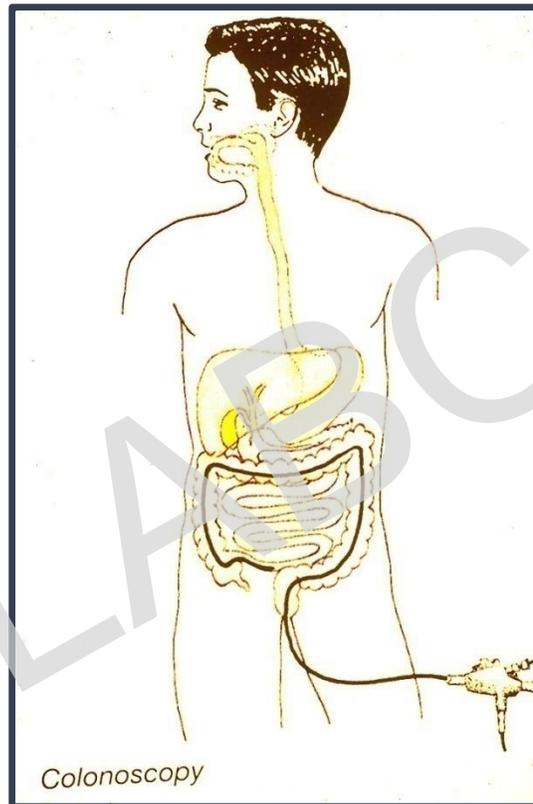
Valorar la gravedad

Predecir recidivas

# Técnicas diagnósticas

---

- Colonoscopia



# Utilidad de las Técnicas de Imagen radiológicas

- **Sospecha enfermedad**

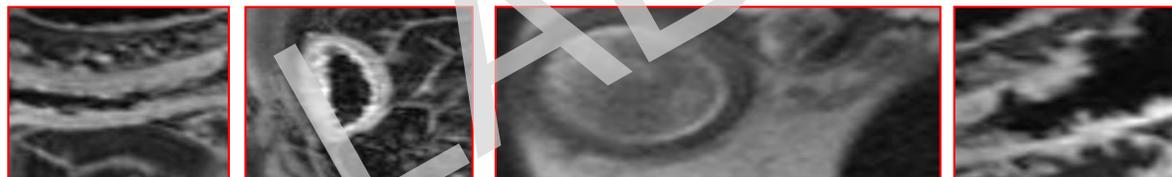
- Establecer diagnóstico
- Localización y extensión lesiones
- Gravedad

- **Curso enfermedad**

- Valorar actividad inflamatoria
- Tratamiento endoscópico vs quirúrgico
- Complicaciones intestinales / extraintestinales (estenosis / fístula)

- **Pronóstico**

- Respuesta terapéutica
- Progresión de daño intestinal



Engrosamiento

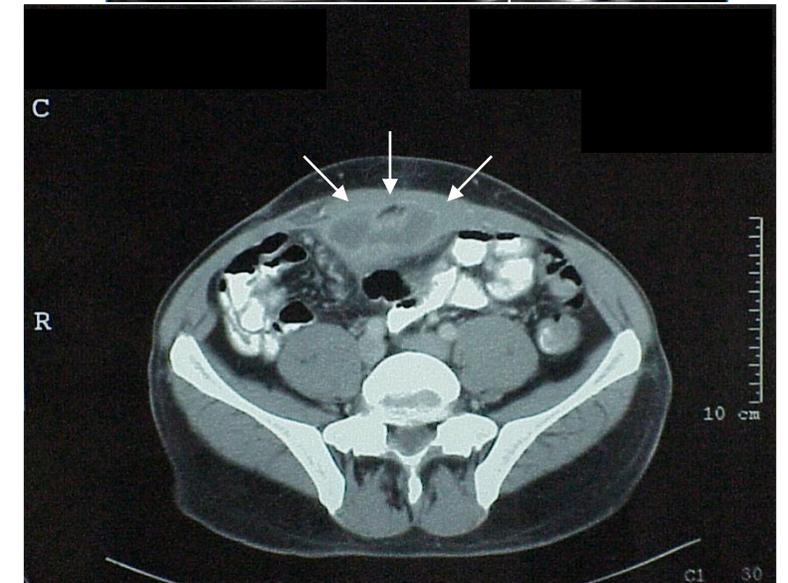
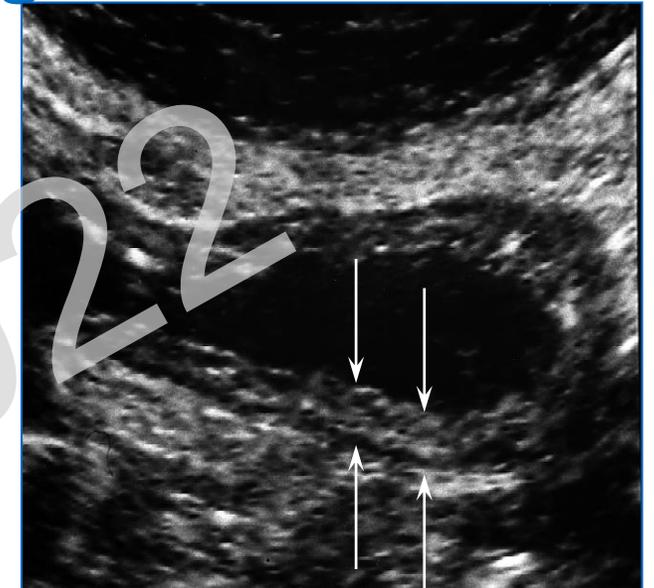
Hipercaptación

Edema

Úlceras

Actividad de la enfermedad

Gravedad de la enfermedad

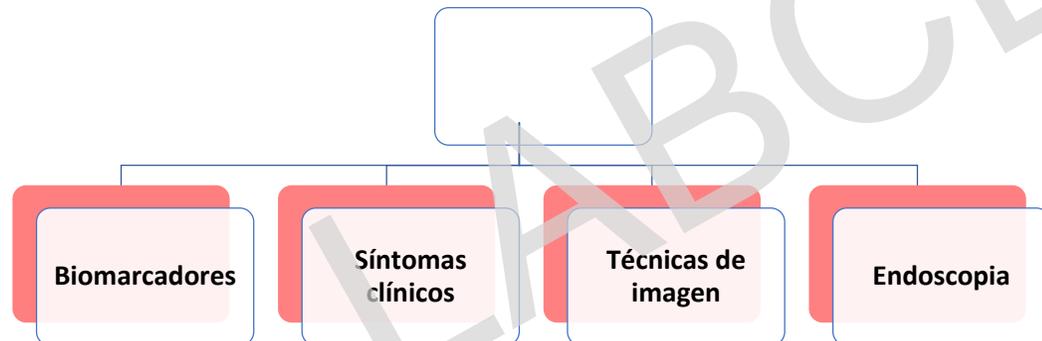


Rieder F et al. JCC 2016

Rimola J et al. Scand J Gastroenterol 2015

# Monitorización

No tenemos gold standards

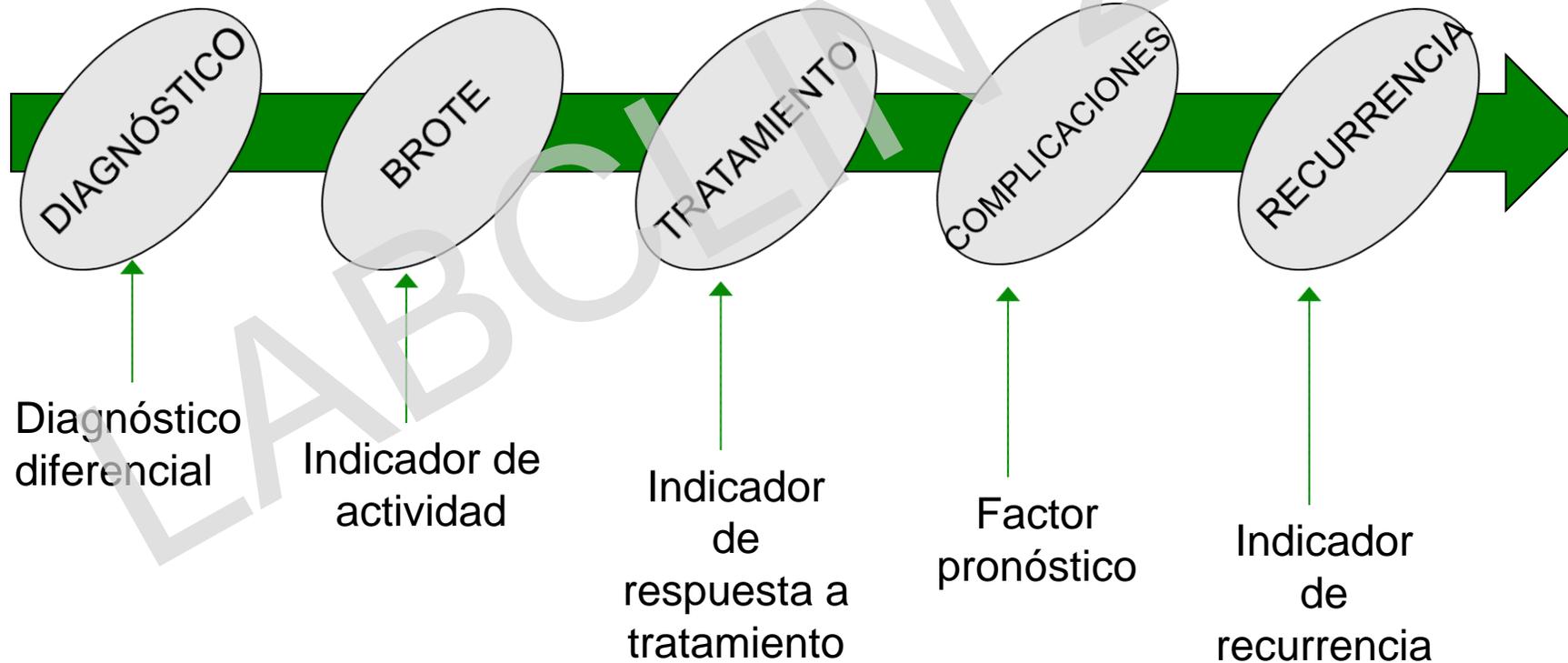


- Colonoscopia: Invasiva, preparación
- Resonancia/Eco: Cara, tiempo
- Clínica: No suficiente
- PCR: Inespecífica
- Calprotectina: Repetible, fiable

Siempre Clínica y calprotectina  
Si Dudas- Añadir colono o eco

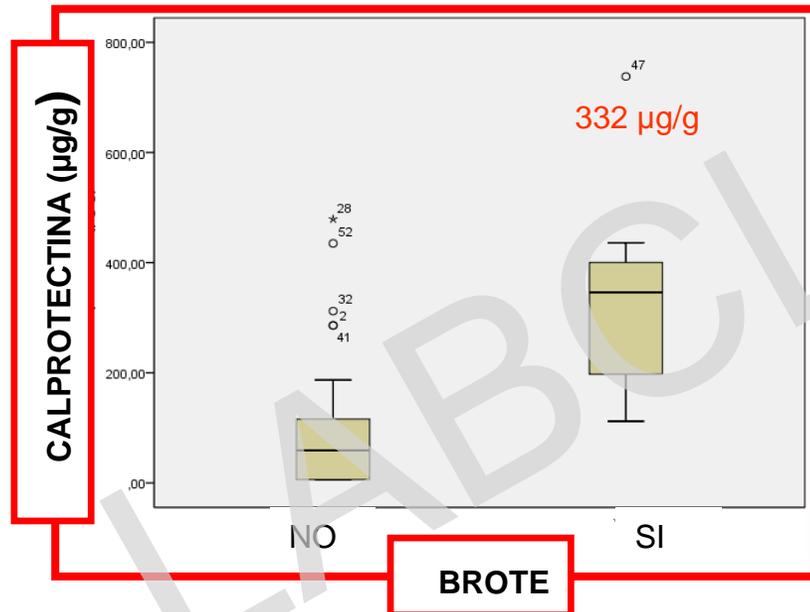
# Introducción

## Calprotectina fecal. Indicaciones.



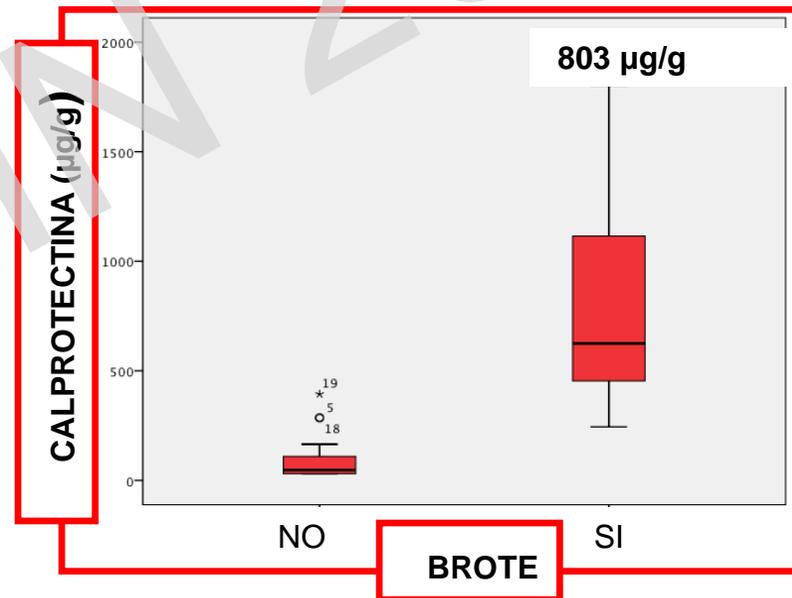
# PREDICTOR DE ACTIVIDAD

- En los pacientes con EII con tratamiento de mantenimiento con Infliximab y Adalimumab a dosis estable, la concentración de calprotectina fecal puede predecir recidiva de la enfermedad, y sobre todo, remisión clínica



**Calprotectina fecal > 160 µg/g**  
**Sensibilidad 91,7% (VPN 100%)**  
**Especificidad 96,1%**

Ferreiro. J Clin Gastroenterol 2016; 50: 147-151.



**Calprotectina fecal > 204 µg/g**  
**Sensibilidad 100% (VPN 100%)**  
**Especificidad 82,9%**

Ferreiro. Scand J Gastroenterol 2016; 51: 442-7.

# PUNTOS DE CORTE

Referencia	Punto de corte (µg/g)
Tibble 2000	250
Costa 2005	150
D'Inca 2008	130
Gisbert 2009	150
García-Sánchez 2010	200
	120
Kallell 2010	340
Sipponen 2011	82
D'Haens 2012	250

	Punto de corte
Descartar EII	50-100 µg/g
Recidiva	250 µg/g
Optimizar tratamiento	400 µg/g
Actividad grave	1000 µg/g

# Factores que condicionan el tratamiento en la Colitis Ulcerosa

Los síntomas y las alteraciones analíticas están matizados por dos condiciones

Inactiva  
(Remisión)

Actividad

Activa

Leve-Moderada / Grave

CU  
Distal

Extensión

CU  
Extensa

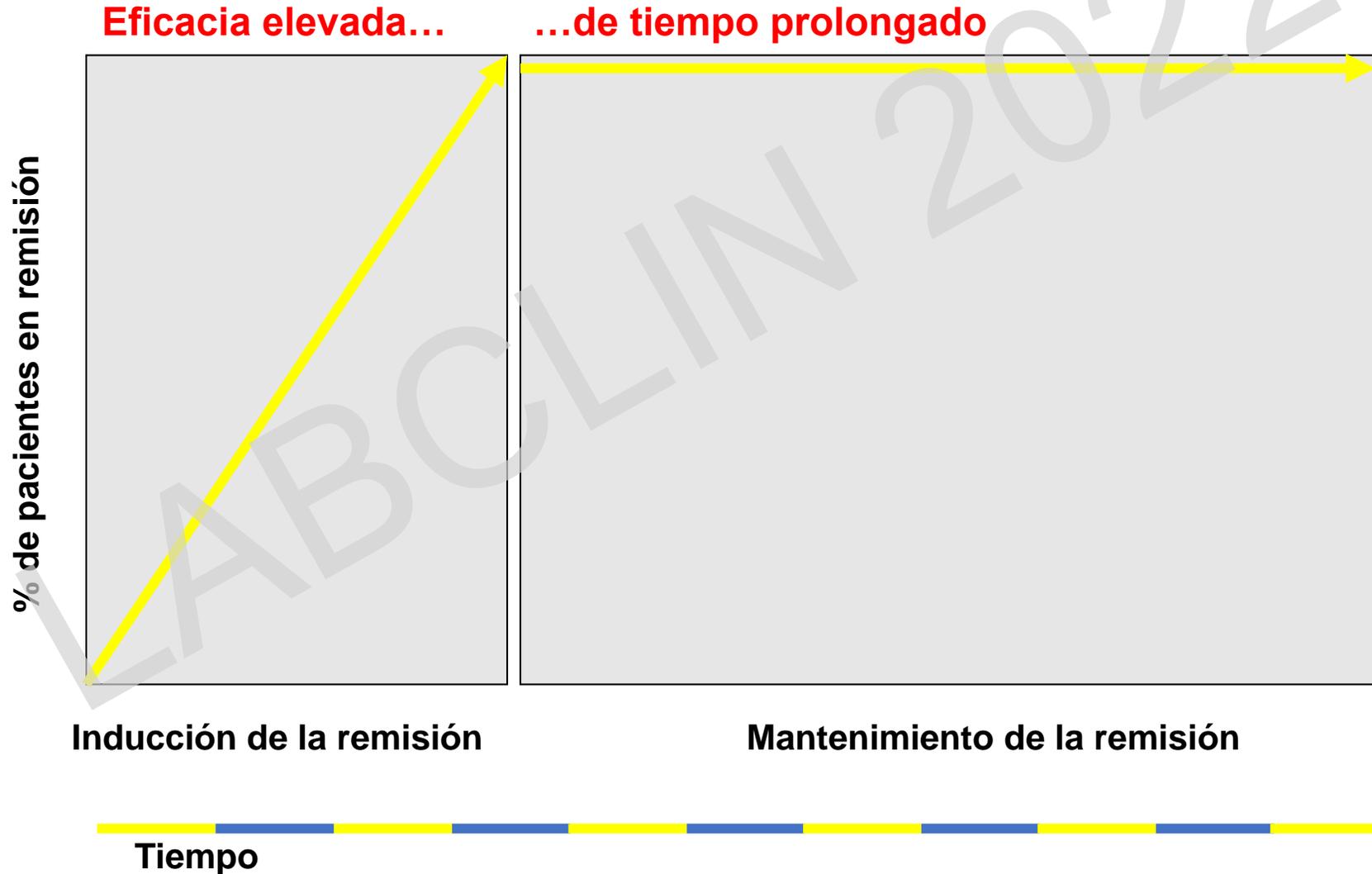


En las formas distales puede no haber expresión sistémica

# Tratamiento de la Colitis. Premisas....

- Se trata de una entidad no siempre leve, que era mortal en hasta 24% de los casos graves (22% de muertes en el primer año en la serie de Oxford en 1950) hasta la introducción de los esteroides
- En ausencia de tratamiento continuado, la tendencia es a que un 50-80% presente recaída al año
- Algunos tienen actividad crónica continua a pesar de tratamiento adecuado
- Aparecen cambios en la extensión (1/3 de proctitis y 2/3 de colitis izquierdas progresan a pancolitis) y en patrón evolutivo

# Enfermedad inflamatoria intestinal: terapia ideal



# Fármacos en colitis ulcerosa

- Aminosalicilatos
  - Orales (**distintas formas de liberación**)
  - Tópicos (**espuma, enema, supositorio**)
- Corticoides
  - Intravenosos
  - Orales
  - Tópicos (**de administración / de acción**)
- Inmunosupresores
  - Tiopurinas (**azatioprina, mercaptopurina**)
  - Ciclosporina
- Agentes biológicos
  - Infliximab
  - Adalimumab
  - Golimumab
  - Vedolizumab
  - Tofacitinib

**INDUCCIÓN +  
MANTENIMIENTO**

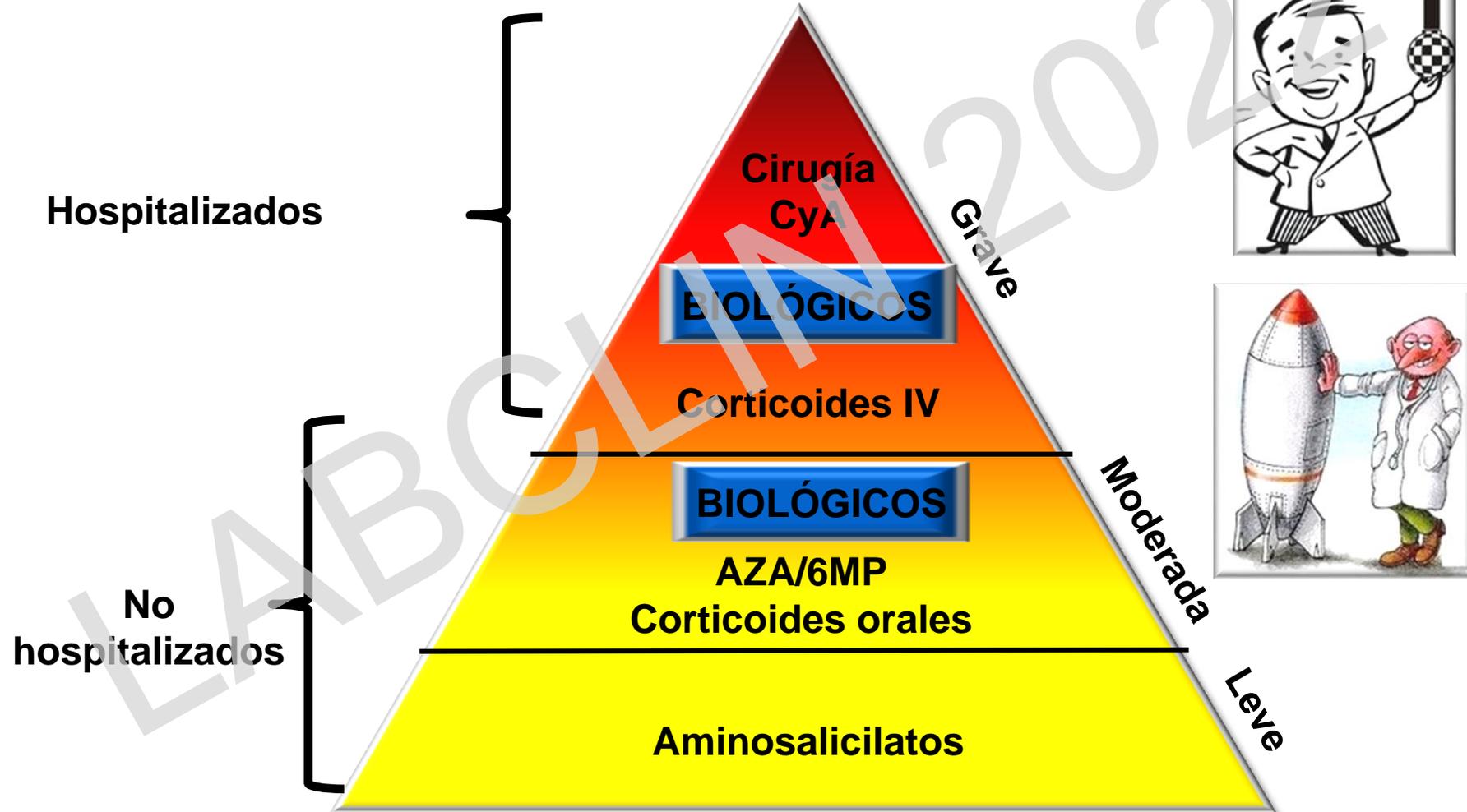
**INDUCCIÓN**

**MANTENIMIENTO**

**INDUCCIÓN**

**INDUCCIÓN +  
MANTENIMIENTO**

# TTO colitis ulcerosa



# SITUACIÓN: COLITIS ULCEROSA LEVE

EXTENSIÓN	FÁRMACO	HASTA CUÁNDO?	MEDIDAS POSTERIORES?
<b>PROCTITIS</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• SALICILATO TÓPICO</li><li>• BUDESONIDA TÓPICA</li><li>• COMBINACIÓN</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• RESOLUCIÓN DE SÍNTOMAS O PASO A TRATAMIENTO COMO BROTE MODERADO</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO: PROBABLEMENTE</li></ul>
<b>COLITIS IZQUIERDA O PANCOLITIS</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• SALICILATO TÓPICO Y ORAL</li><li>• CORTICOIDES ORALES DE ACCIÓN TÓPICA</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• RESOLUCIÓN DE SÍNTOMAS O PASO A TRATAMIENTO COMO BROTE MODERADO</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO: EN PRINCIPIO, SÍ</li></ul>

# Importancia tratamiento tópico

- Independientemente de la gravedad!!!

Enferm inflam intest día. 2015;14(2):41-47



Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



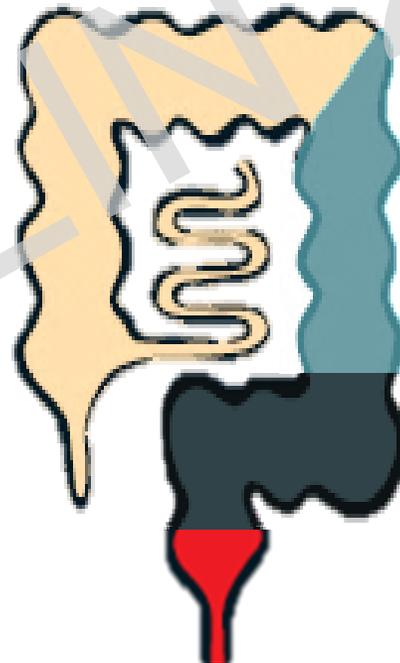
REVISIÓN

Recomendaciones sobre el uso e indicaciones del tratamiento tópico en pacientes con colitis ulcerosa



D. Ginard<sup>a</sup>, I. Marín-Jiménez<sup>b</sup>, M. Barreiro de Acosta<sup>c</sup>, E. Ricart<sup>d,i</sup>, E. Domènech<sup>e,j</sup>, J.P. Gisbert<sup>f,i</sup>, M. Esteve<sup>g,i</sup> y M. Mínguez<sup>h,\*</sup>, en representación de GETECCU<sup>o</sup>

< 40% espuma y < 10% de los enemas permanecen en el recto a las 4 horas



**Colitis Izquierda:**

**Enemas**  
(alcance hasta ángulo esplénico)

**Rectosigmoiditis:**

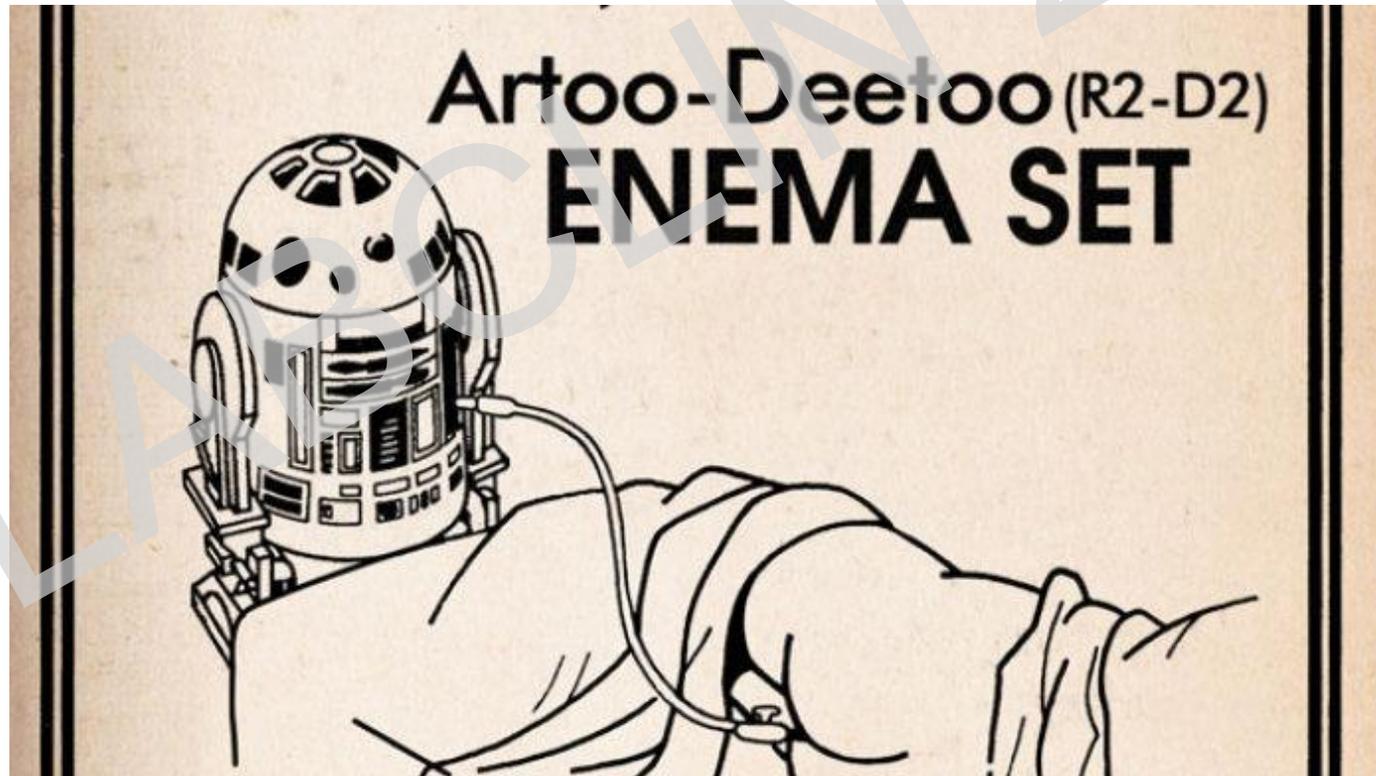
Espuma rectal  
(mayor persistencia en la mucosa)

**Rectitis:**

Supositorio  
(alta tolerabilidad y retención)

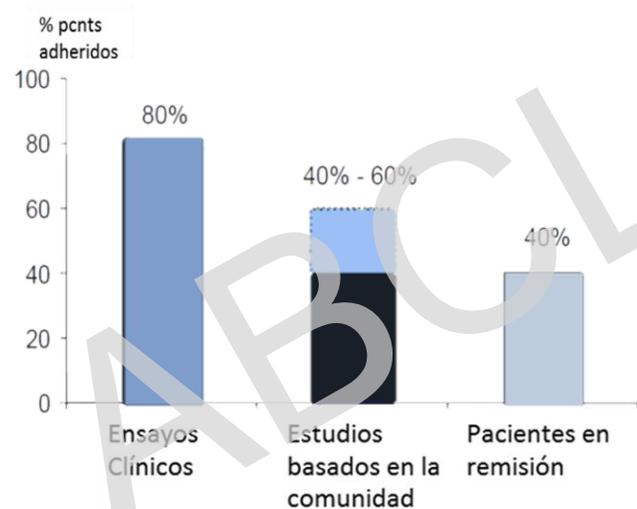
# Optimización del tratamiento al alta en la colitis ulcerosa

- Añadir tratamiento tópico según la extensión de la colitis. En el caso del que el paciente ya lleve tratamiento tópico, investigar su cumplimiento.

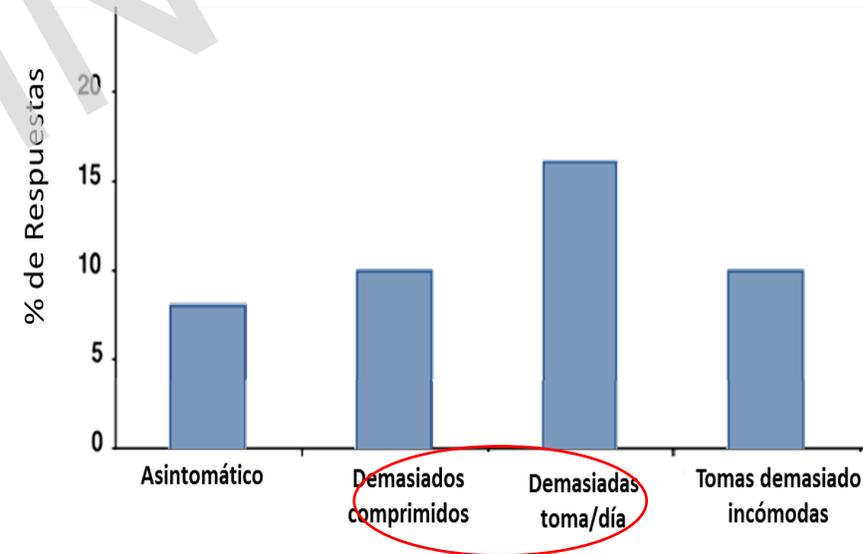


# Adherencia en CU

La adherencia en CU es sub-óptima  
La rectal peor



Un número mayor de comprimidos/sobres y tomas por día impactan negativamente en la adherencia



# Causas de falta de adherencia

## Relacionados con la enfermedad

- menor gravedad
- larga duración
- pocas complicaciones previas
- poca extensión

## Relacionadas con el paciente

- varón
- soltero
- scores depresión elevados

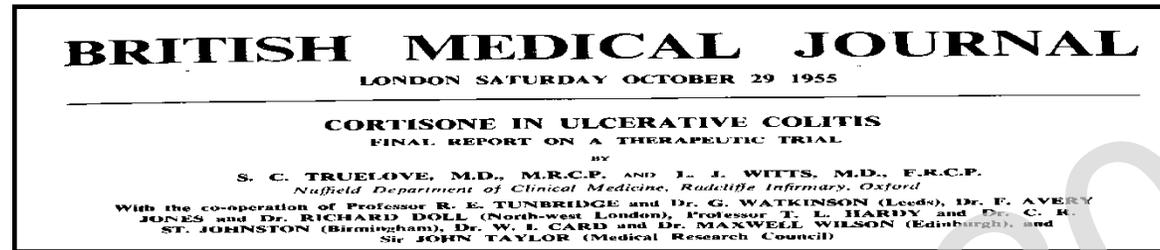


# Corticoides

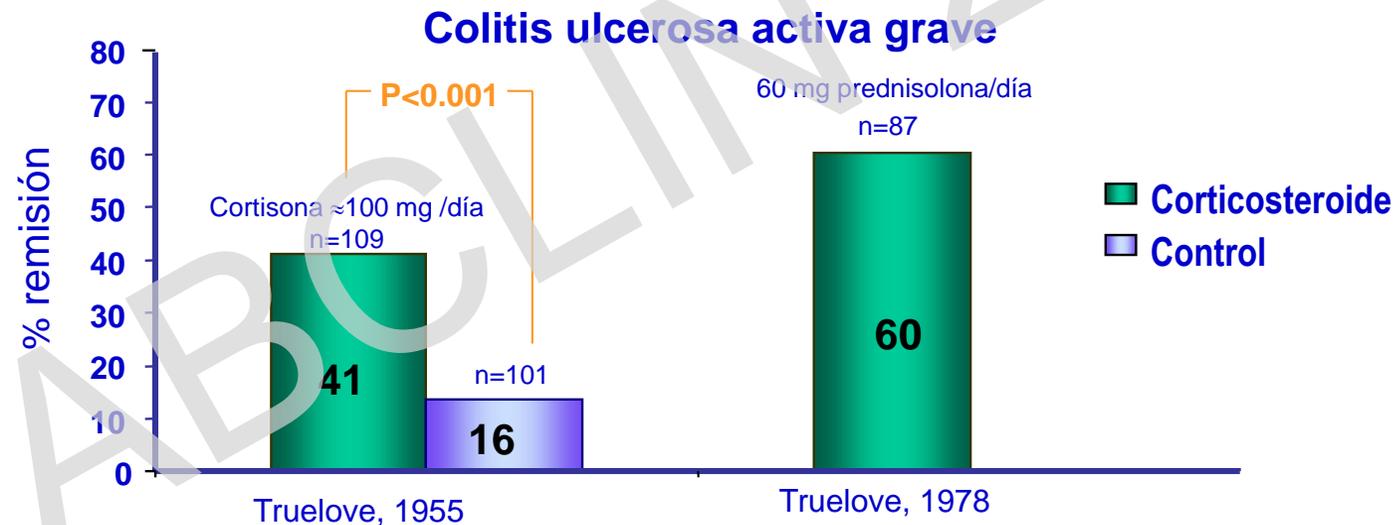
- Fases de reactivación o empeoramiento de la enfermedad
- Pueden administrarse por boca o vía intravenosa
- **Tratamientos cortos**
  - Hinchazón, retención de líquidos
  - Acné, vello, estrías, cara de luna llena
  - Alteraciones del carácter

Controlables y se normalizan habitualmente  
tras la retirada del fármaco

# Corticoides en CU



El primer ensayo controlado con placebo de tratamiento con corticoides en la colitis ulcerosa



Truelove SC. BMJ, 1955

Truelove SC, Lancet 1978

Meyers S. Gastroenterology, 1985

# Esteroides orales: dosis y pautas, recomendaciones

- Las dosis subterapéuticas
  - Son ineficaces
  - Promueven la resistencia a esteroides
- Las dosis exageradas, no se asocian a mayor tasa de respuesta y sí a más efectos adversos
- Asociar administración de **calcio + vitamina D** mientras dure el tratamiento con esteroides
- No hay una pauta de bajada idónea, debe ir guiada por la respuesta del paciente

**NUNCA como mantenimiento**

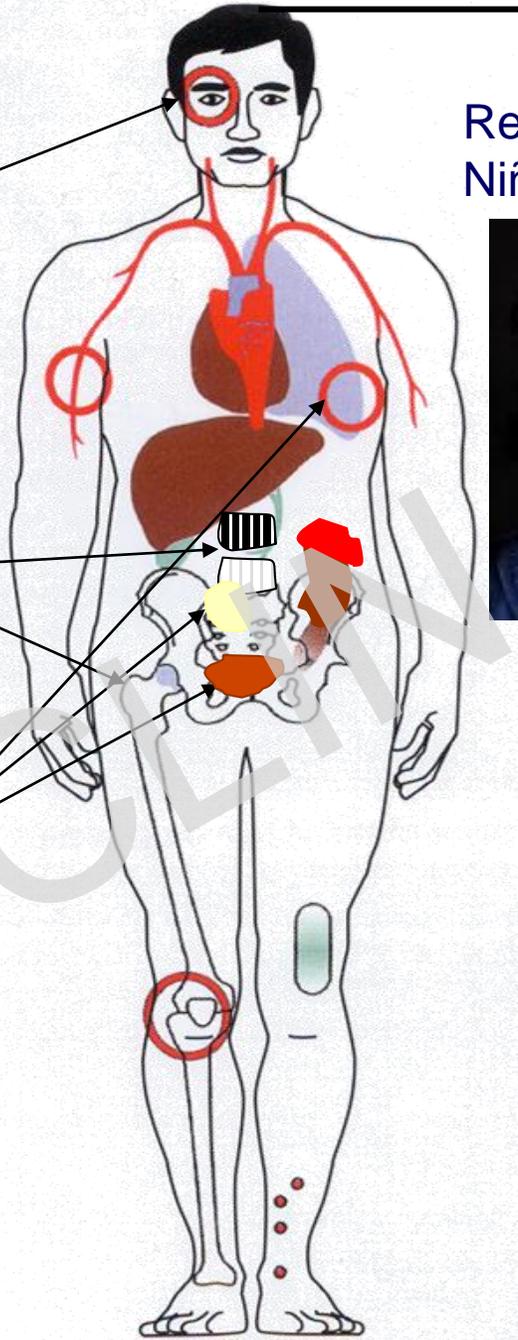
# Tratamientos largos

Cataratas

Osteoporosis

Desarrollo de infecciones

Retraso del crecimiento Niños



LABORATORY 2022

# Terapias biológicas

- Colitis ulcerosa
  - Brote grave corticorresistente
  - Córticodependencia
  - Fracaso a inmunosupresores
  - Reservoiritis

*(Present, N Engl J Med 1999)*

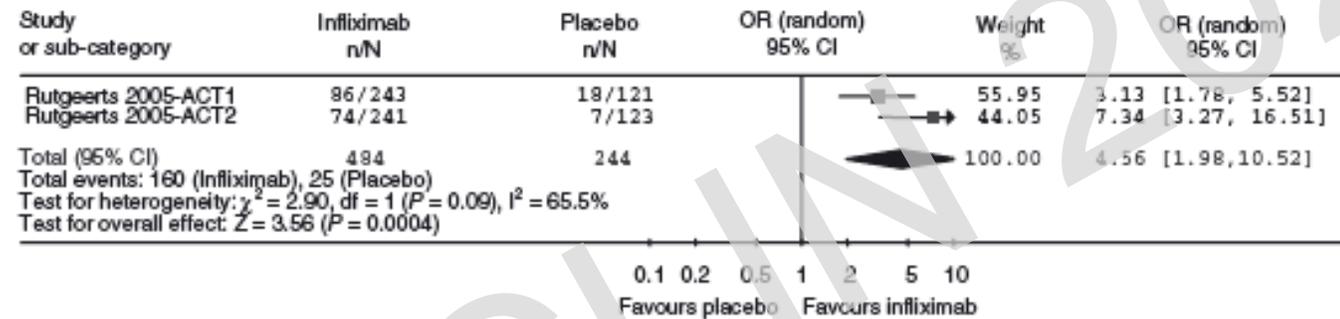
*(Hanauer, Lancet 2002)*

*(Baert, N Engl J Med 2003)*

## Systematic review: infliximab therapy in ulcerative colitis

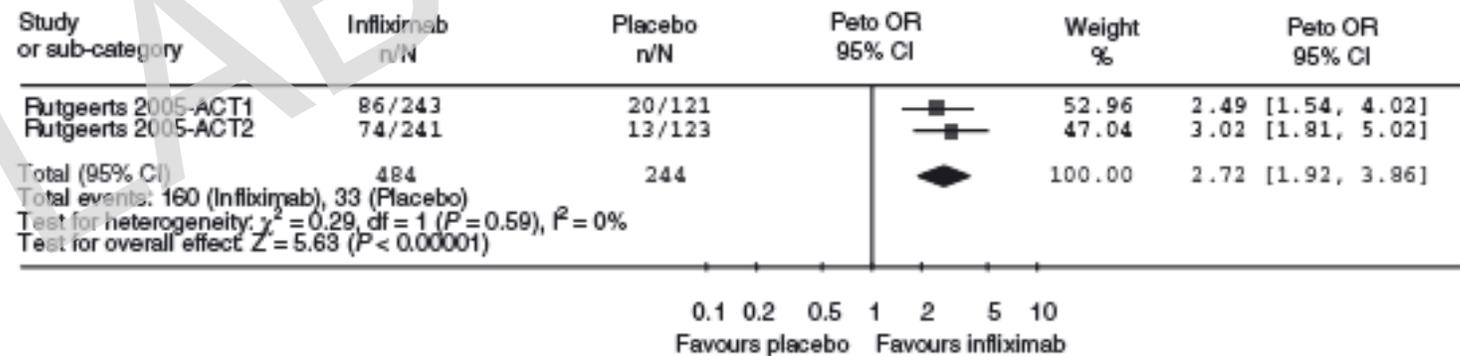
J. P. GISBERT, Y. GONZÁLEZ-LAMA & J. MATÉ

### Short-term remission



### Long-term remission

### Long-term remission



# Infliximab en corticodependencia

✚ **Diseño:** Estudio abierto, prospectivo, intervencionista, unicéntrico y con inclusión consecutiva de casos.

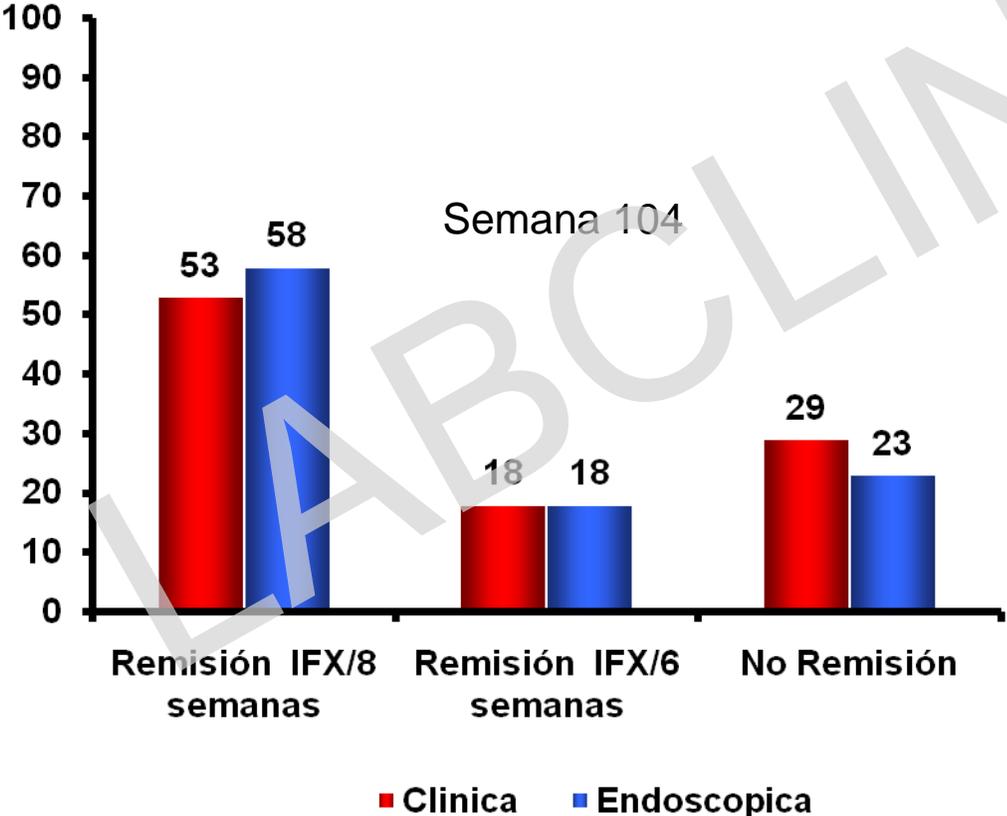
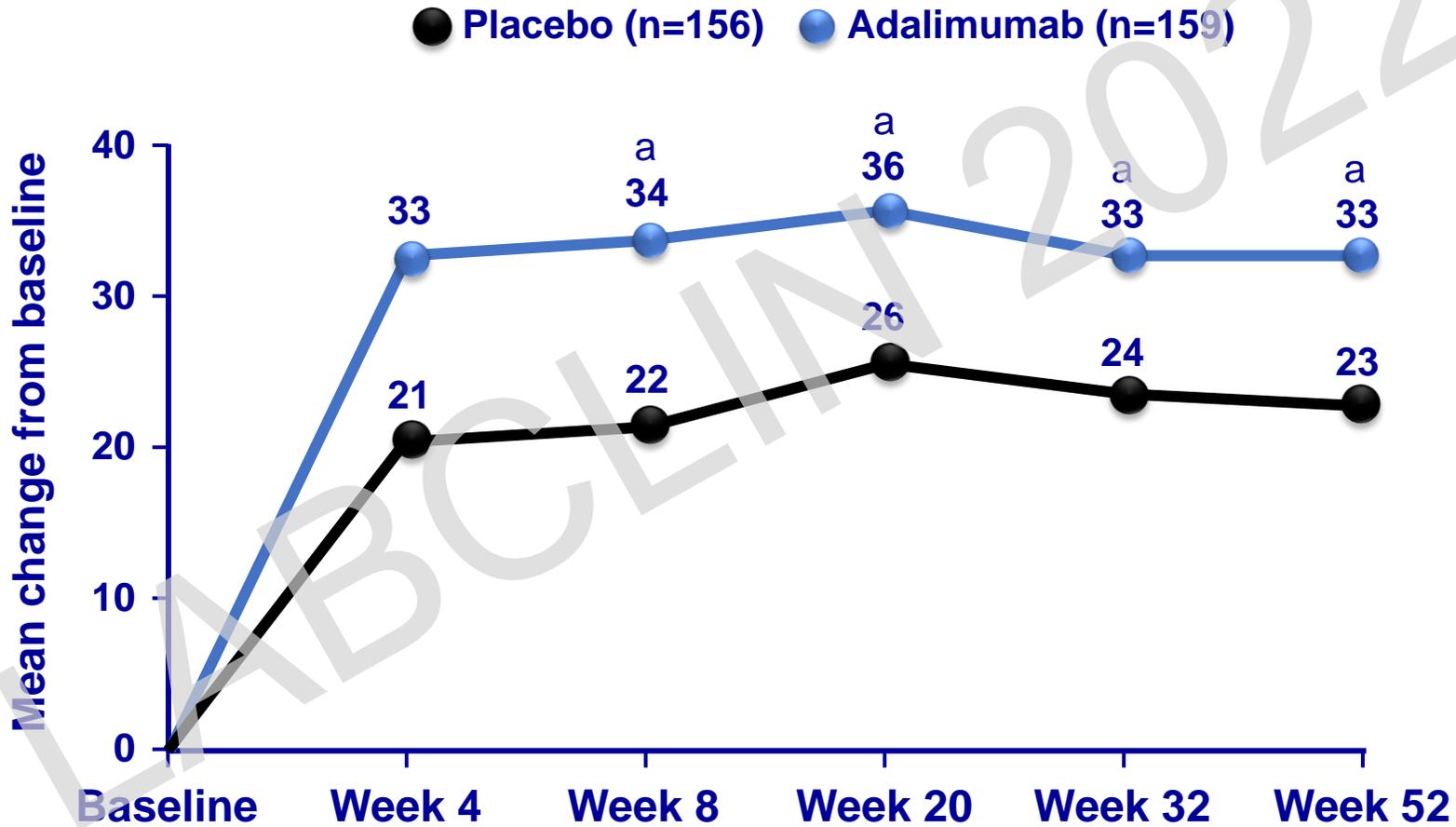


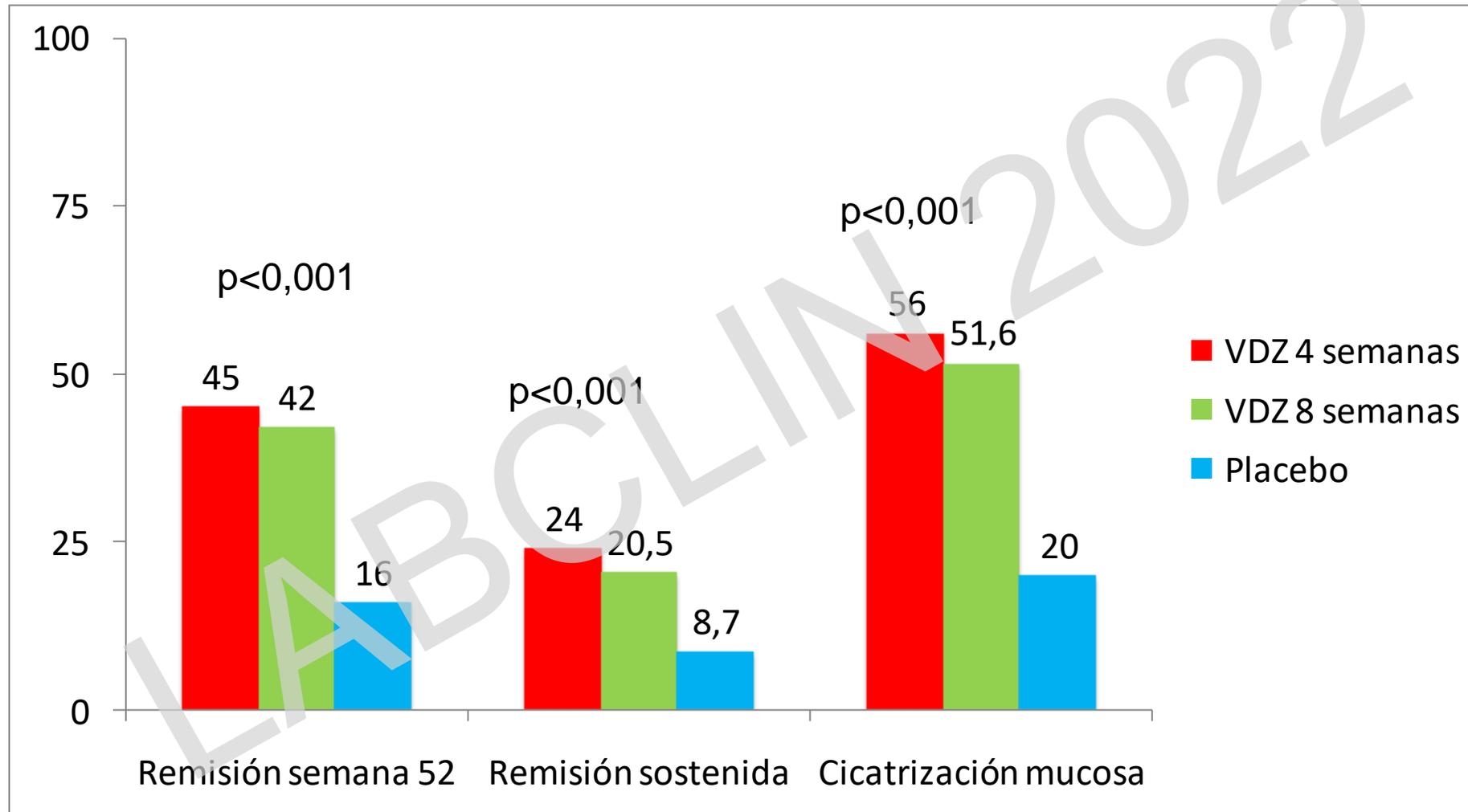
Figure 1 Colonoscopy of patient 3 before IFX treatment and at week 104.

# ADALIMUMAB MEJORA LA CALIDAD DE VIDA



<sup>a</sup>  $p < 0.05$  vs. placebo

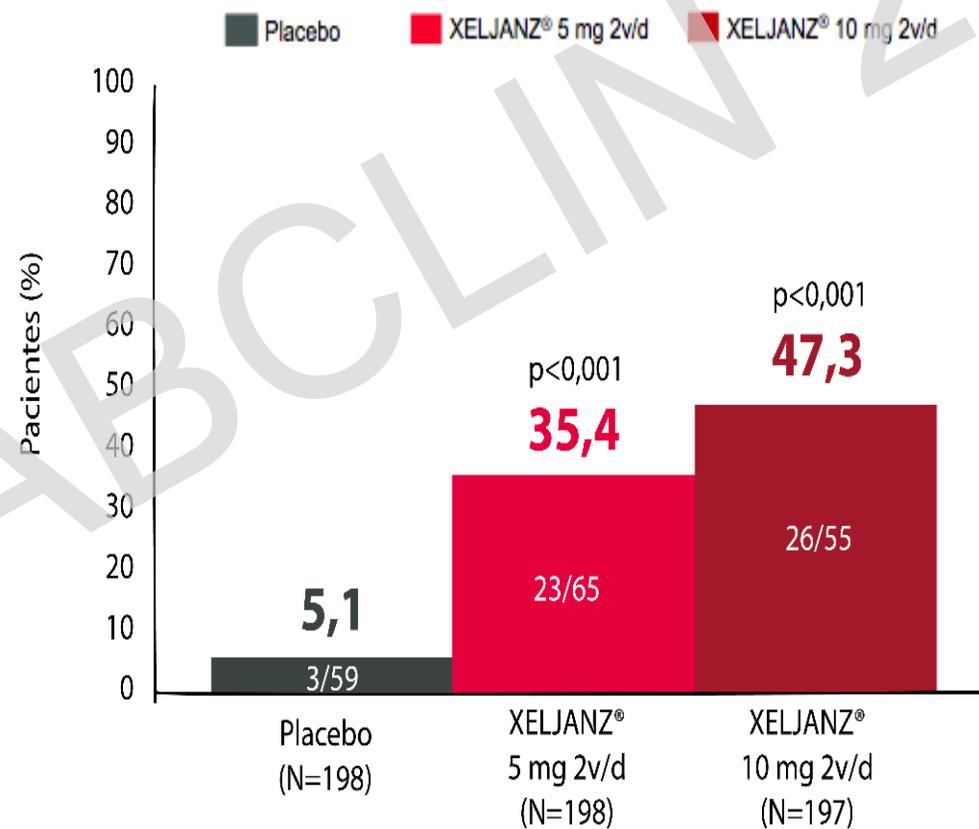
# Vedolizumab



Feagan et al. GEMINI 1 N Engl J Med. 2013

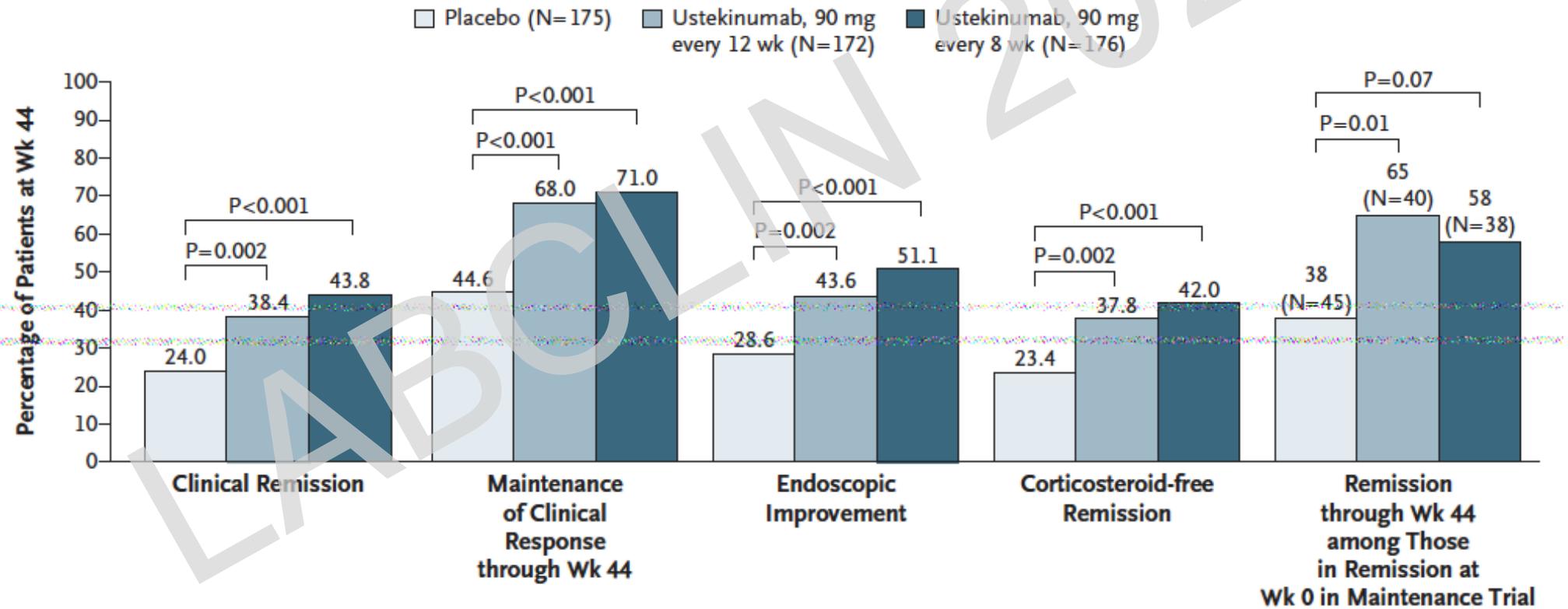
# TOFACITINIB

## Remisión mantenida libre de corticoides a las 24 y 52 semanas



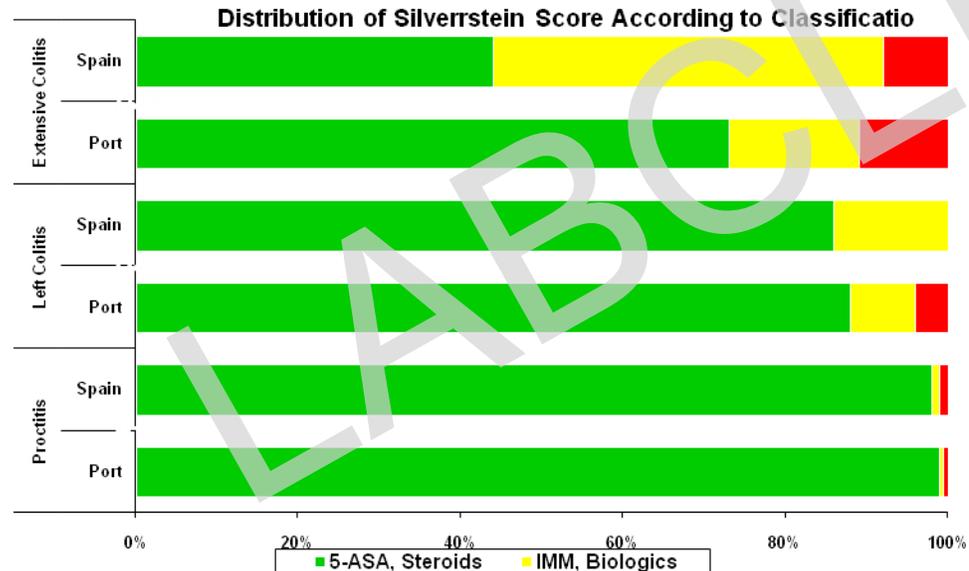
# Ustekinumab

- Eficaz en pivotaes en colitis ulcerosa: Estudio UNIFI



# Impacto biológicos en la vida Real

- Se compararon 2 cohortes con 1549 pacientes con CU
  - Características clínicas
  - Estrategias de tratamiento
  - Impacto cirugía



- Grupo de pacientes con más biológicos e IMM necesitaron menos colectomías--- En especial los de colitis extensas
- Eran los pacientes de los centros con Unidades EII

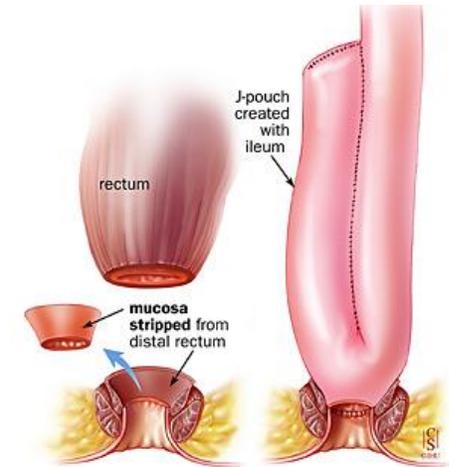
# La cirugía y la EII

- A veces es necesario tratar con cirujanos...



# La cirugía en CU ¿Es curativa?

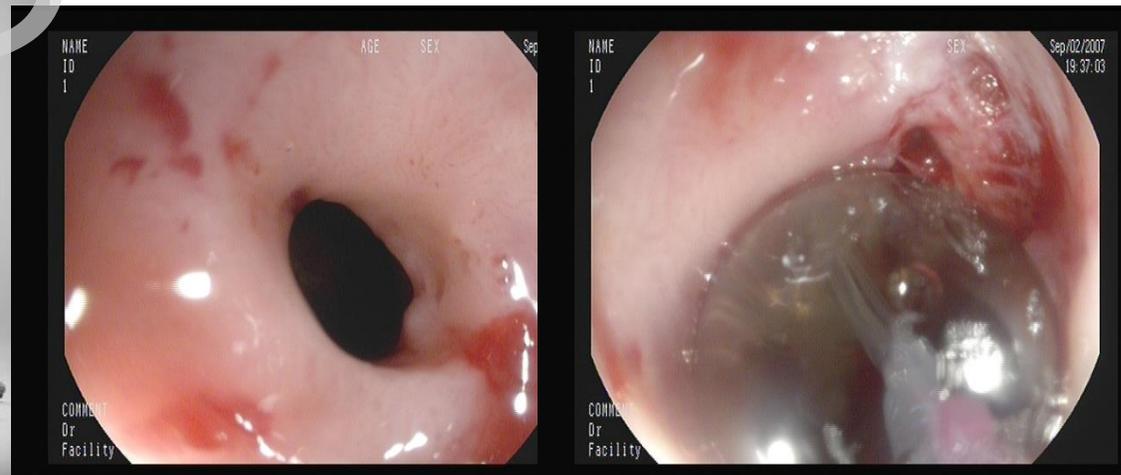
- En teoría sí
- Ventajas
  - Menor necesidad de tto
  - Evita riesgo de cáncer



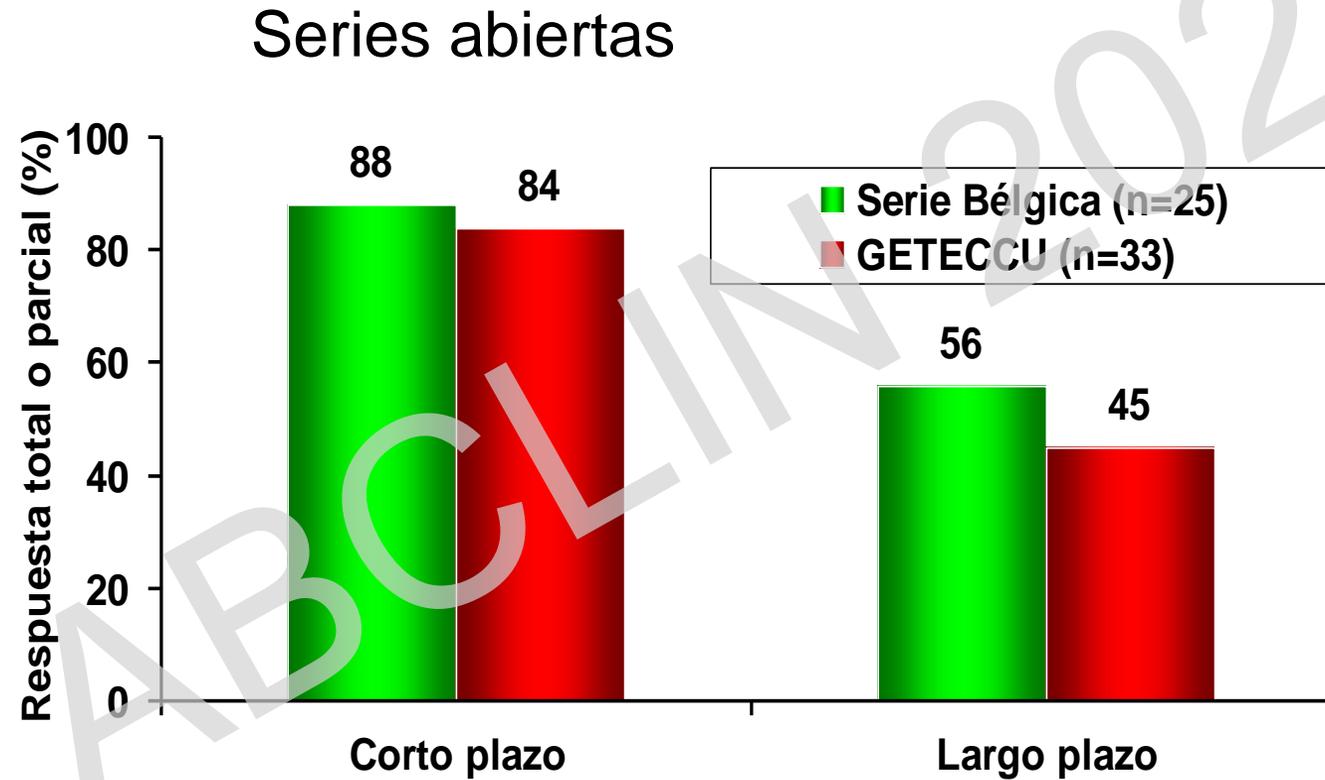
# Consecuencias cirugía

## ✚ Problemas

- Reservoritis (pouchitis) en más del 30%
  - Muchas deposiciones
  - De nuevo tratamiento
- Problemas funcionales
  - Impotencia
- Mortalidad quirúrgica

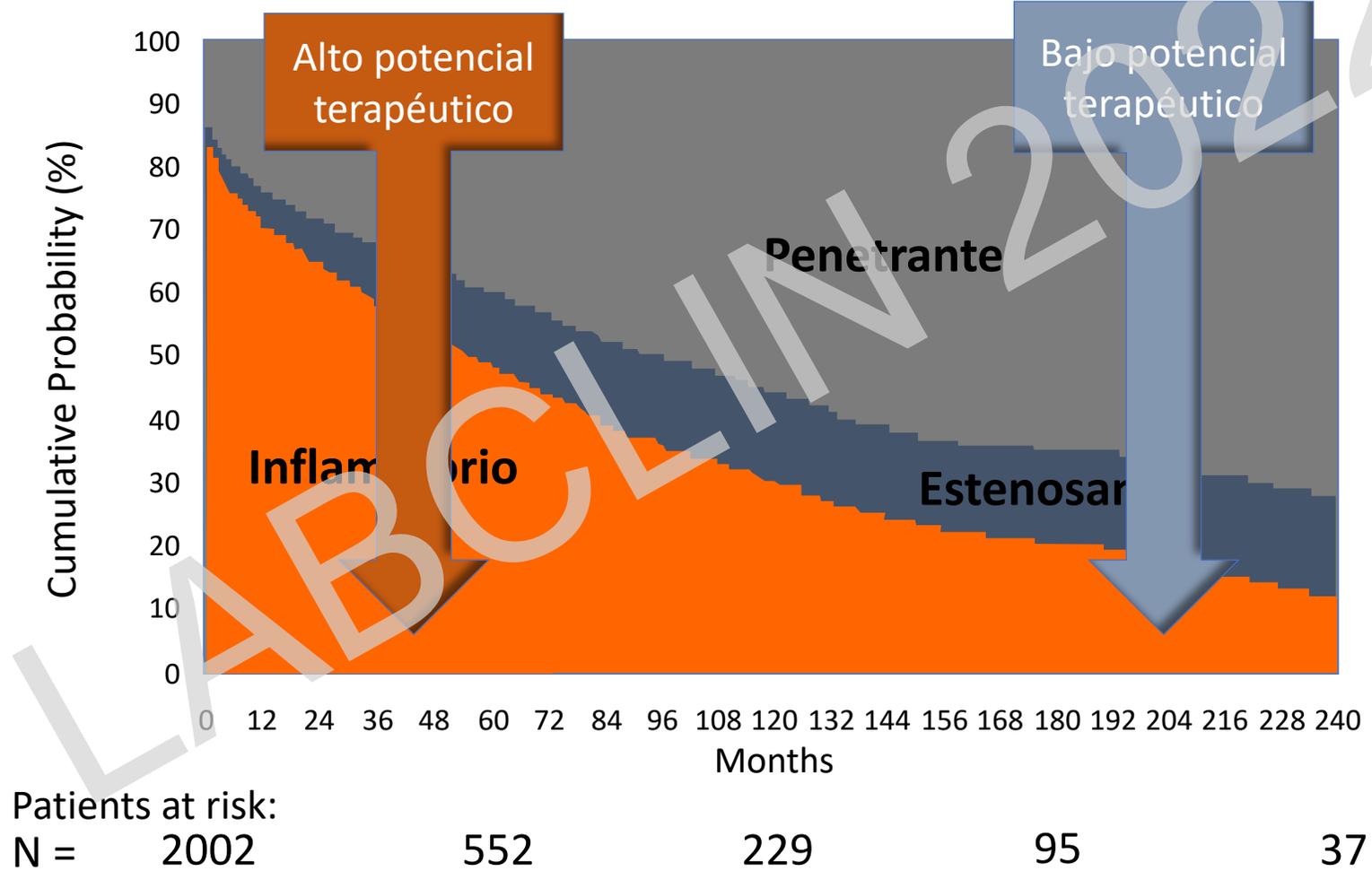


# IFX-Reservoritis



Ferrante M, et al. Inflamm Bowel Dis. 2010.  
Barreiro-de Acosta et al. Inflamm Bowel Dis. 2011

# Historia natural CROHN: Cuanto antes mejor



# Nuevos objetivos terapéuticos en la EC

## Clínica

- Inducción de una respuesta rápida y mantenimiento de la remisión sin corticosteroides
- Cierre permanente de las fístulas

## A nivel intestinal

- Curación completa de la mucosa de todos los segmentos comprometidos y mantenimiento de la curación
- Curación completa de las fístulas

## Curso a largo plazo

- Evitar complicaciones, hospitalizaciones y cirugías
- Prevención de la mortalidad relacionada con la enfermedad

# Fármacos en Crohn

- Corticoides
  - Intravenosos
  - Orales
  - Tópicos (de administración / de acción)
- Inmunosupresores
  - Tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina)
  - Metotrexato
- Anti-TNF
  - IFX
  - ADA
- Vedolizumab
- Ustekinumab

INDUCCIÓN

MANTENIMIENTO

INDUCCIÓN +  
MANTENIMIENTO

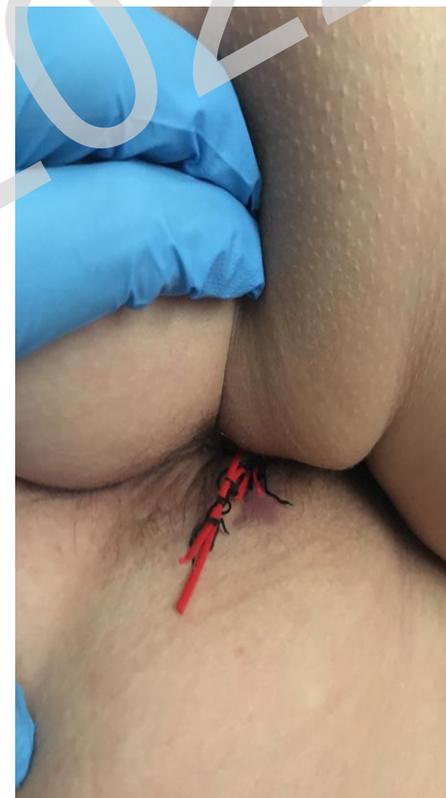
INDUCCIÓN +  
MANTENIMIENTO

# Tratamiento del brote de enfermedad de Crohn (patrón estenosante)

- **El brote estenosante debe ingresar, no es posible su manejo ambulatorio**
- **Es la única indicación de dieta absoluta**
- **Sueroterapia**
- **Corticoides 1 mg·kg/ peso**
- **Profilaxis antitromboembólica**
- **Suplementos de calcio y vitamina D siempre que prescribamos esteroides**
- **Contactar con el cirujano por si no respuesta**
- **Control radiológico con radiografías de abdomen**

# Tratamiento del brote de enfermedad perianal fistulizante

- Si la sospecha de absceso es fundada es preciso el ingreso y se suspenderá inicialmente todo tratamiento inmunosupresor.
- Mantener nutrición y terapia de base
- Antibioterapia con metronidazol y ciprofloxacino
- Consulta con cirugía urgente. En ocasiones setones
- Si existe dolor (a veces muy importante) pero no hay fiebre podría tratarse de una **fisura**, diagnóstico clínico y por la exploración y de manejo ambulatorio.



# Corticoides

- Fases de reactivación o empeoramiento de la enfermedad
- Pueden administrarse por boca o vía intravenosa
- **Tratamientos cortos**
  - Hinchazón, retención de líquidos
  - Acné, vello, estrías, cara de luna llena
  - Alteraciones del carácter

Controlables y se normalizan habitualmente  
tras la retirada del fármaco

# Inmunosupresores

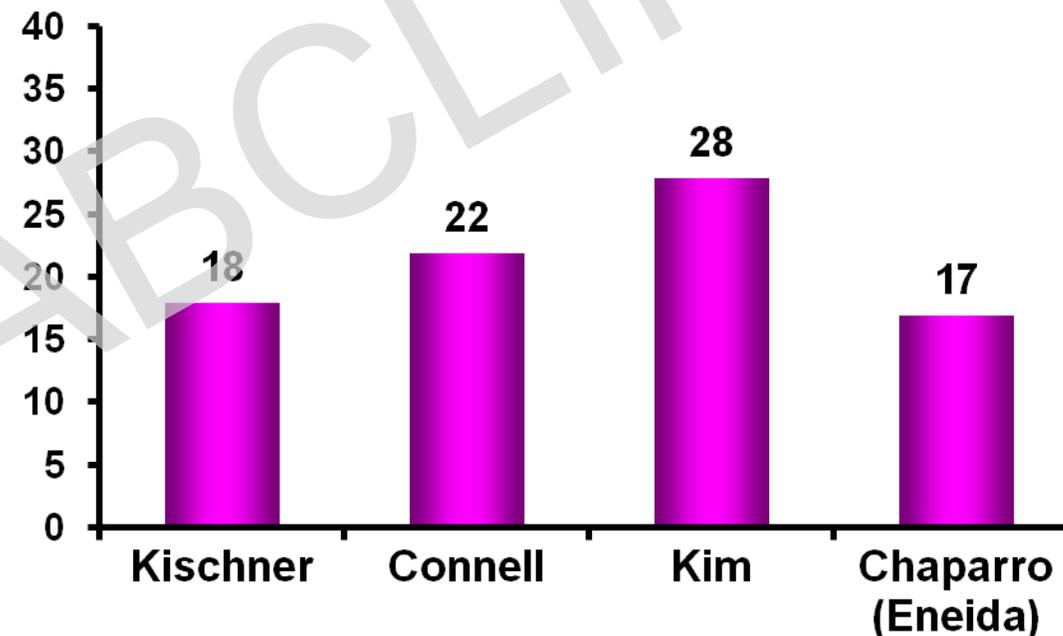
- Cuando las lesiones en el tracto digestivo son extensas
- Cuando hay fístulas
- Cuando ya se ha precisado una cirugía y la enfermedad reaparece
- Cuando se depende en exceso de corticoides o no se responde a ellos

**Azatioprina/6-Mercaptopurina  
(comprimidos)**

**Controles analíticos periódicos**

# Limitaciones Azatioprina

- Monitorización constante
- Más del 40% ineficaces para retirar corticoides
- 20% Abandona el tratamiento por efectos adversos



# Terapias biológicas

- Enfermedad de Crohn
  - Eficacia en el tratamiento de las fistulas
  - Eficacia en enfermedad activa refractaria a tratamiento convencional
  - Eficaz en corticodependencia

*(Present, N Engl J Med 1999)*

*(Hanauer, Lancet 2002)*

*(Baert, N Engl J Med 2003)*

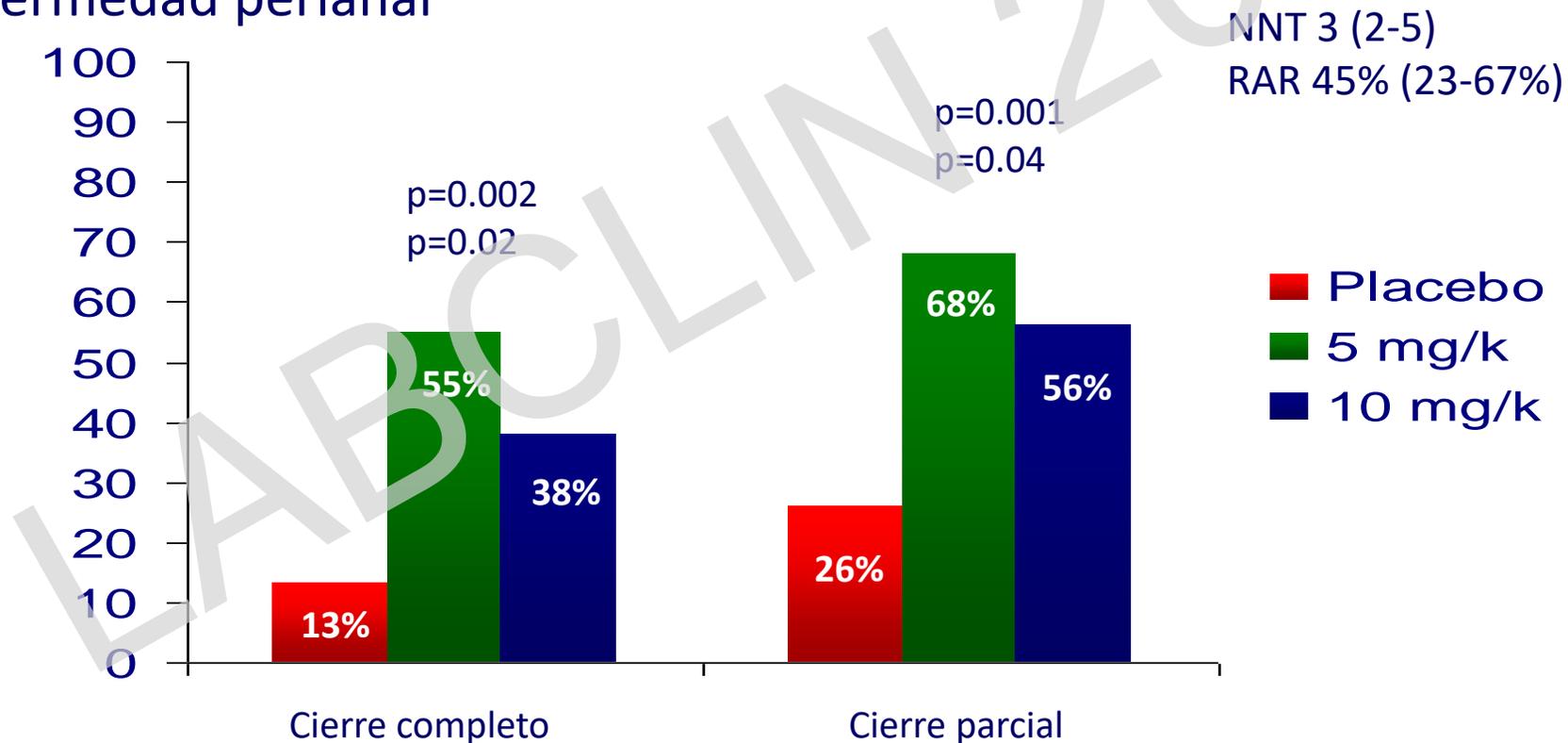
# INFLIXIMAB FOR THE TREATMENT OF FISTULAS IN PATIENTS WITH CROHN'S DISEASE

DANIEL H. PRESENT, M.D., PAUL RUTGEERTS, M.D., STEPHAN TARGAN, M.D., STEPHEN B. HANAUER, M.D.,

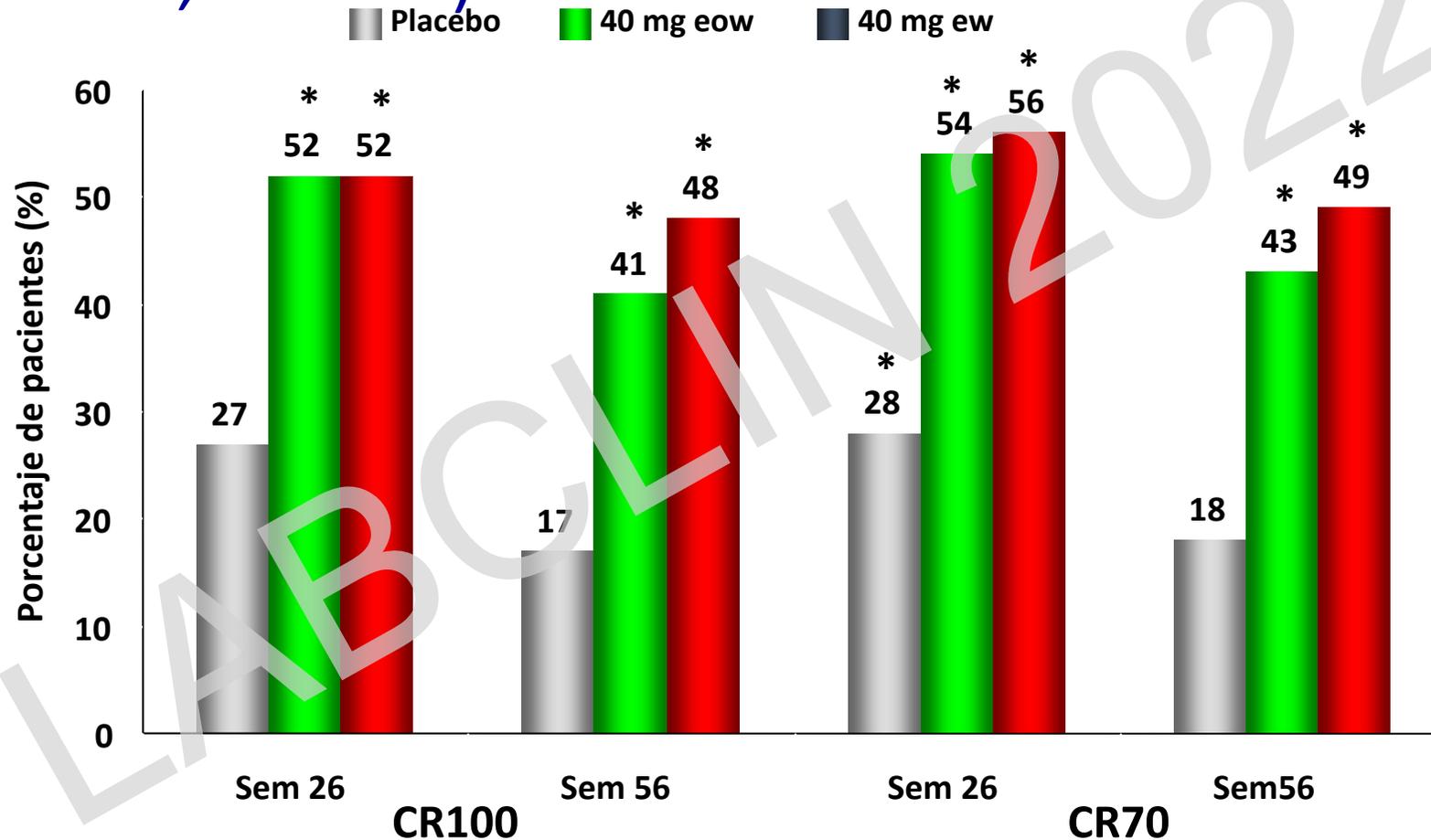
Infliximab

Inducción al cierre de las fístulas (semana 4)

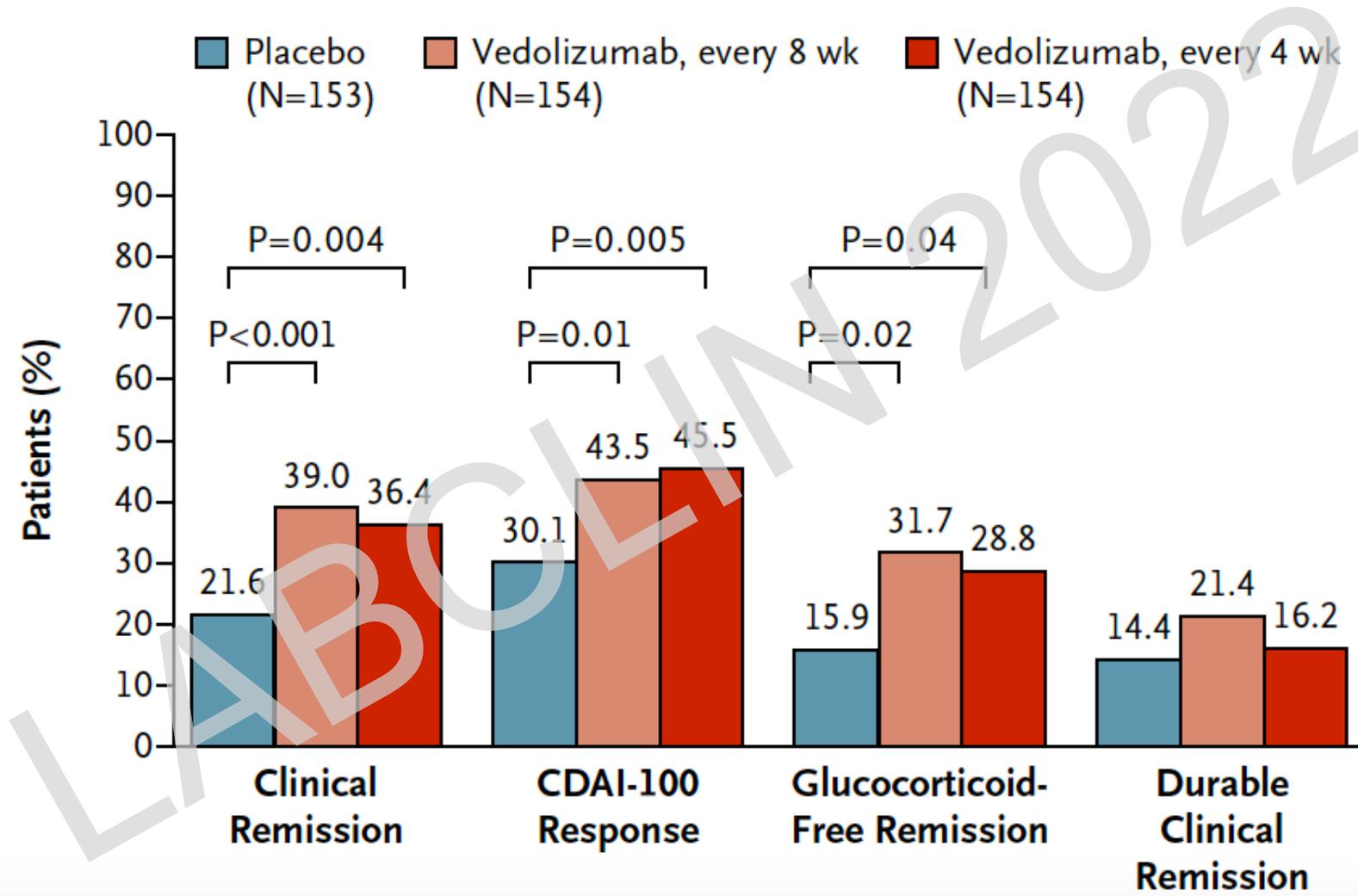
Enfermedad perianal



# CHARM: Respuesta clínica (CDAI $\Delta$ 70, $\Delta$ 100)



# VEDOLIZUMAB



Sandborn et al. GEMINI 2. N Engl J Med. 2013

# Administración de la medicación y dosis

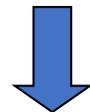
## a) Infliximab: vía endovenosa

- Administración en el hospital por personal sanitario especializado
- Vía intravenosa, viales de 100 mg diluidos en suero, 1-2 horas
- ¿Premedicación? (hidrocortisona y antihistamínicos)
- Esquema de inducción
  - 5 mg/Kg a las 0-2-6 semanas
- Dosis de mantenimiento
  - 5 mg/Kg cada 8 semanas

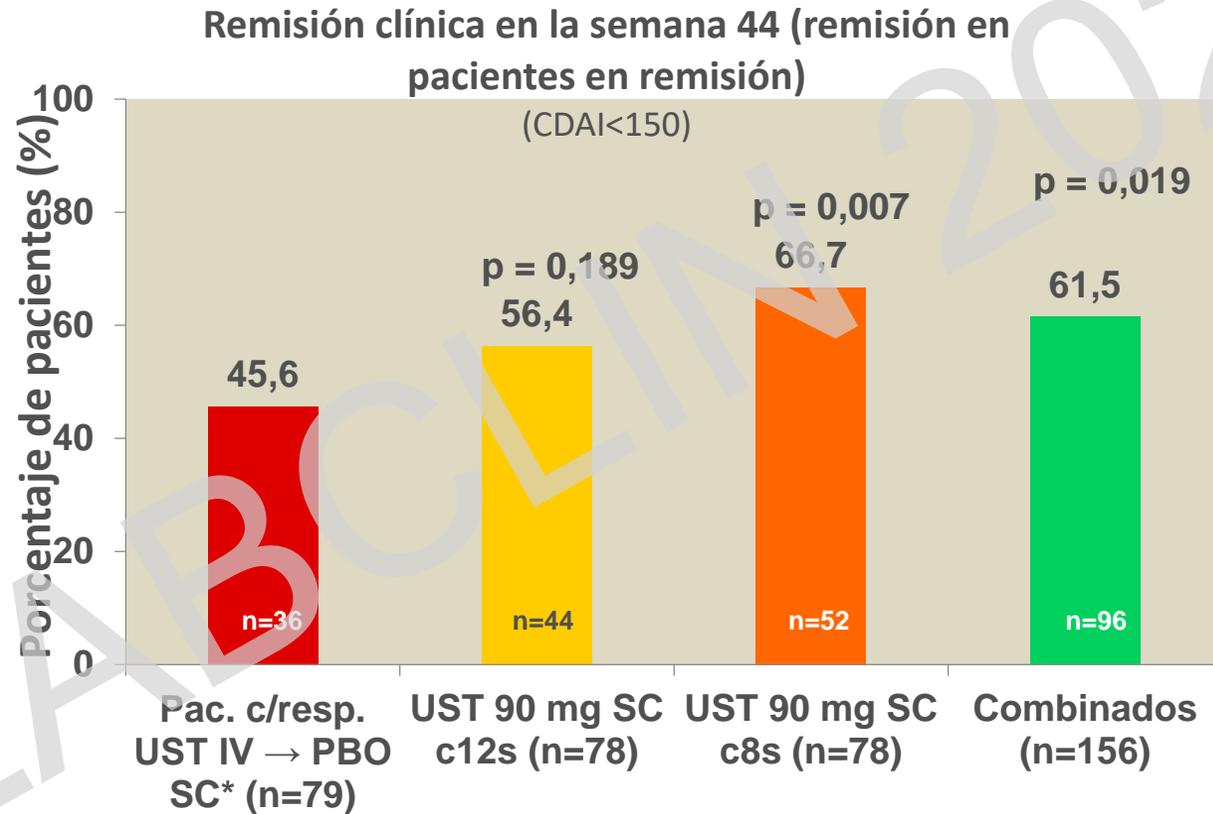


## b) Adalimumab: vía subcutánea

- Pluma/jeringa precargada 40 mg administración subcutánea por el paciente;
- Explicar al paciente el método de inyección y evaluación de su capacidad auto-inyección en domicilio o por un familiar o si precisa inyección en hospital, centro de Salud
- Esquemas de inducción 160/80 mg a las 2 semanas
  - Dosis de mantenimiento
  - 40 mg cada 2 semanas



# Resultados

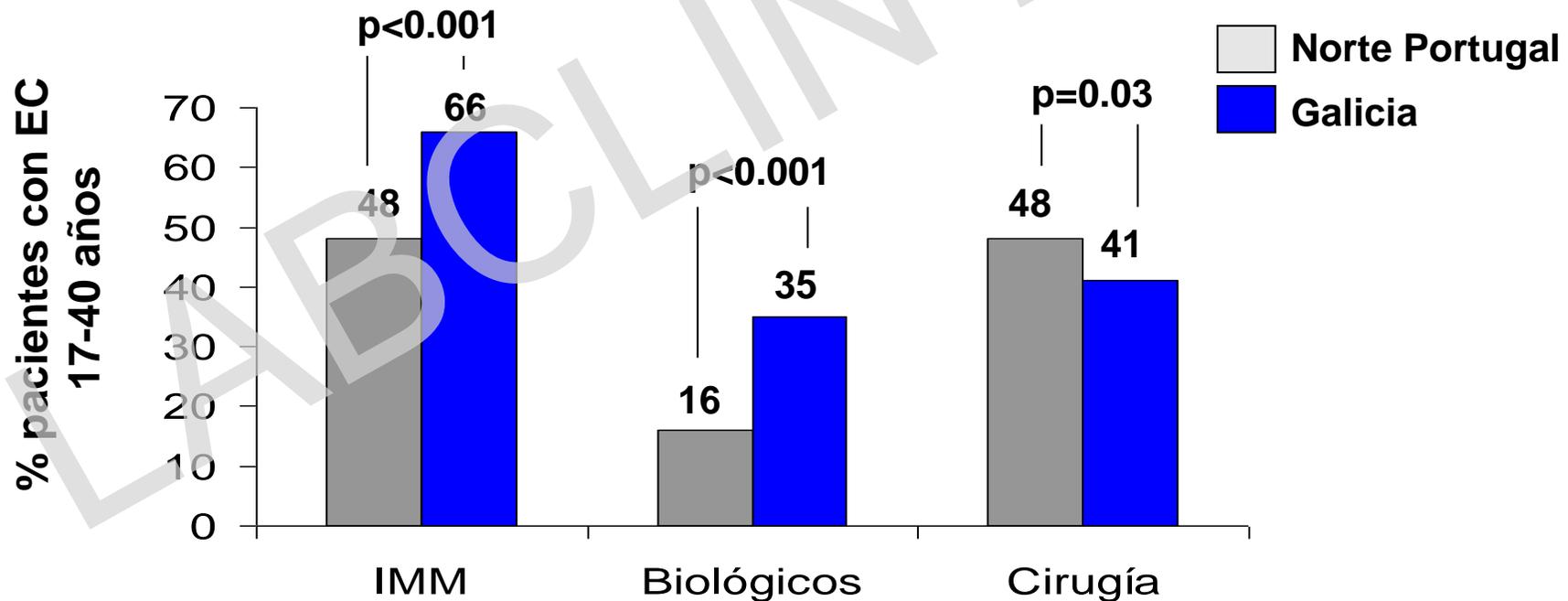


# Clinical practice in Crohn's disease in bordering regions of two countries: Different medical options, distinct surgical events

Fernando Magro<sup>a,b,c,\*</sup>, Manuel Barreiro-de Acosta<sup>d,e,1</sup>, Paula Lago<sup>a,f</sup>, Daniel Carpio<sup>e,g</sup>, José Cotter<sup>a,h</sup>, Ana Echarri<sup>e,i</sup>, Raquel Gonçalves<sup>a,j</sup>, Santos Pereira<sup>e,k</sup>, Laura Carvalho<sup>a,l</sup>, Aurelio Lorenzo<sup>e,d</sup>, Luisa Barros<sup>a,m</sup>, Javier Castro<sup>e,i</sup>, Jorge Amil Dias<sup>a,b</sup>, Susana Rodrigues<sup>a,b</sup>, Francisco Portela<sup>a,n</sup>, Camila Dias<sup>a,c,o</sup>, Altamiro da Costa-Pereira<sup>a,c,o</sup> on behalf of EIGA<sup>2</sup> and GEDI<sup>3</sup>



1238 pacientes con **EC** procedentes de dos áreas poblacionales  
Comparar características clínicas, estrategias de tratamiento e impacto en cirugía

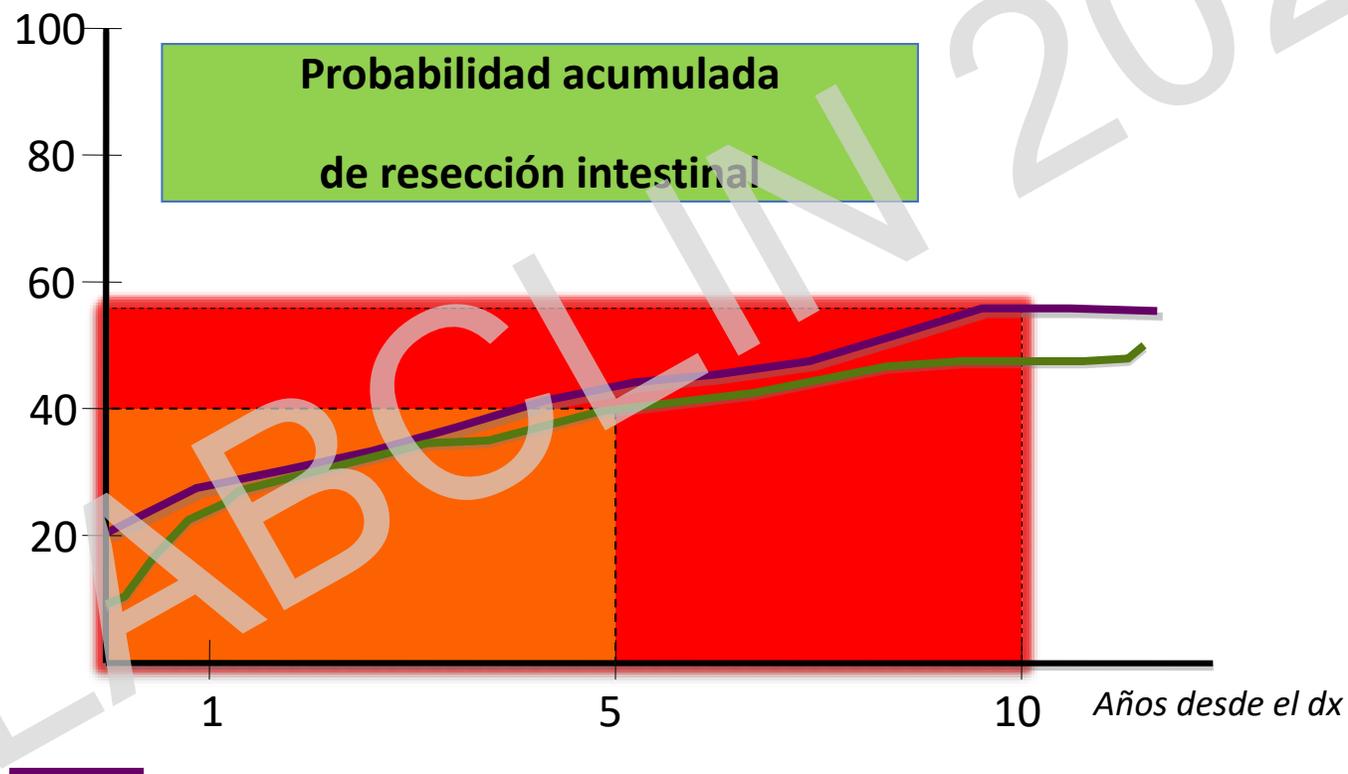


# La cirugía y la EII

- A veces es necesario tratar con cirujanos...



# Necesidad de resección intestinal



Cohorte incidente hospitalaria 1980-1999 (n=480). *Tavarela-Veloso F, et al. Inflamm Bowel Dis 2001*

Cohorte incidente poblacional 1991-2003 (n=476). *Romberg-Camps MJL, et al. Am J Gastroenterol 2009*

# CIRUGÍA EN EC

- No es curativa
- Debe ser lo más “conservadora” posible
- Muy útil en estenosis o estrecheces
  - CROHN B2
- Con el tiempo vuelve la enfermedad
  - RECURRENCIA
- Los pacientes deben tomar tratamiento después de operar (aunque estén bien) para retrasar la vuelta de la enfermedad

# Manejo recurrencia post cirugía (tras resección ileocecal)

Desde la intervención (tras el postoperatorio más o menos inmediato)...

Bajo Riesgo (patrón estenosante, no fumador, >60 años, corta evolución): nada

Riesgo Intermedio: tiopurinas

Riesgo Alto (patrón penetrante, resecciones previas o resección extensa, fumador activo, <40 años): tiopurinas y/o anti-TNF

Además, siempre que se tolere: metronidazol 250mg/8h (3meses)

**¡¡¡¡STOP TABACO!!!!!!**



# Famosos con CU

- Darrent Fletcher
  - Jugador ManU
  - Abandonó fútbol
- Shinzo Abe
  - Presidente de Japón
- Glenn Frey
  - Cantante eagles
- Amy Brenneman
  - Actriz La juez Amy/Leftovers
- Miguel Gutiérrez
  - Lateral izquierdo Real Madrid



# Famosos con Crohn

- D. Eisenhower
  - Presidente EEUU
  - En 1956 se operó por
  - obstrucción intestinal- EC
- Anastacia
  - Cantante USA
  - Canción del mundial
- Mike McCready
  - Guitarrista Pearl Jam
  - 6 cirugías
- Larry Nance Jr
  - Baloncesto
  - Cavs
  - Allstar-mates
- Shannen Doherty
  - Actriz
  - Embrujadas
  - Sensación de vivir



Muchas gracias por su  
atención