

## Enfermedad inflamatoria del intestino: colitis ulcerativa\*

Dr. Ricardo Salomón

### RESUMEN

*La etiología de la colitis ulcerativa sigue siendo desconocida. Las principales teorías para explicarla han incluido factores infecciosos, alergia a determinados componentes de la dieta, respuesta inmune ante bacterias o auto anticuerpos, la posibilidad de anomalías en la célula epitelial y la susceptibilidad genética. También es posible que mecanismos inmunológicos en la lámina propia del colon estén envueltos en la patogénesis afectando la respuesta humoral y celular. Los factores genéticos parecen jugar un papel importante como se evidencia por la incidencia aumentada entre miembros de una misma familia. Parece probable que varios genes estén involucrados en la determinación de la susceptibilidad a la enfermedad. No ha habido importantes avances en el campo del tratamiento médico después de la introducción de los esteroides, inmunomoduladores, salicilados y ciclosporina.*

*Palabras clave: Colitis ulcerativa. Enfermedad inflamatoria del intestino.*

### SUMMARY

*The etiology of ulcerative colitis remains unknown. The principal hypothesis have included infection, allergy to dietary components, immune responses to bacterias or self antigens, the possibility of abnormalities in the epithelial cell and genetic susceptibility. It is also possible that immunologic mechanisms within the colonic lamina propria are involved in the pathogenesis affecting both humoral and cellular responses. Genetic factors seems to play an important role as evidenced by the increased incidence among several members of the same family. It seems likely that several genes are involved in determining susceptibility to the disease. There are not important advances in the field of medical therapy after the introduction of steroids, immunomodulators, salicylates and cyclosporin.*

*Key words: Ulcerative colitis. Inflammatory bowel disease.*

El término enfermedad inflamatoria del intestino (EII) se refiere convencionalmente a la proctitis y colitis ulcerativa (CU) y a la enfermedad de Crohn (EC), que son enfermedades de etiología no bien precisada y con marcada propensión a la cronicidad. Existen otras formas de colitis como la colitis isquémica, la colitis aguda infecciosa, la colitis pseudomembranosa y la colitis amibiana que pueden simular la EII por lo cual el diagnóstico diferencial con estas entidades debe hacerse de la manera más precisa posible. Por otra parte la diferenciación entre los distintos tipos de EII es fundamental ya que tiene importantes implicaciones terapéuticas y pronósticas.

Esta afección probablemente apareció por primera vez en forma de casos aislados varias centurias atrás, pero es en la segunda mitad del siglo XIX cuando su presentación clínica atrae el interés médico y comienza a ser tomada en cuenta como una entidad definida. En efecto hasta esa época la CU era una infrecuente curiosidad médica y la EC no había sido identificada aún, aunque una cuidadosa revisión de la literatura de épocas tempranas permitió encontrar un sorprendente número de reportes de enfermedades de los intestinos que coinciden con las descripciones actuales de su anatomía patológica. Como sucede con otras enfermedades el aumento progresivo del número de pacientes con CU durante el primer tercio del siglo XX y de pacientes con EC durante los últimos dos tercios de la centuria sigue un patrón similar al encontrado en afecciones en las cuales factores ambientales pueden jugar un papel patogénico importante.

La historia temprana de la CU se pierde en una compleja mezcla de colítides infecciosas aclarada solo parcialmente en los últimos 100 años, mientras que la de la EC probablemente está unida con la de los numerosos reportes de granulomas pseudo-

\*Trabajo de incorporación como Miembro Correspondiente Nacional presentado el 11 de mayo de 2006.

tumorales del intestino delgado inicialmente tomados como lesiones neoplásicas que requerían resecciones quirúrgicas (1). Es de suponer que los galenos durante un largo período de tiempo se encontraron con estas afecciones sin tener los medios para saber diferenciarlas.

Los meticulosos reportes de muchos autores en épocas pasadas, especialmente Morgagni (1761), Wilks (1859), Fenwicxk (1889), Dalziel (1913), y más recientemente Crohn, Ginsburg y Oppenheimer (1932) de los para la época oscuros procesos inflamatorios intestinales reenfataza la importancia de sus meticulosas descripciones clínicas y patológicas en el conocimiento de estas enigmáticas afecciones.

Hoy en día la posición de estas enfermedades en el mundo médico es completamente diferente, son conocidas ampliamente y son objeto de discusión y actualización permanente en reuniones y congresos de la especialidad a nivel mundial, que dan pie a importantes investigaciones clínicas y de laboratorio. Ciertamente pocas afecciones en gastroenterología presentan una serie tan variada de oportunidades para la investigación. Este dramático cambio comenzó a mediados del siglo XX con el desarrollo y el subsiguiente crecimiento de las ciencias básicas, siguiendo la senda señalada por los descubrimientos de las sulfonamidas en los años 30, los antibióticos en los 40 y el ACTH y esteroides en los 50. En los años 70 existía ya la suficiente información clínica y científica para justificar una publicación comprensiva y coherente acerca de ambas enfermedades. En 1975 apareció la primera edición de la obra *Inflammatory Bowel Diseases*, de Joseph B. Kirsner, considerada hoy en día como uno de los clásicos de la literatura médica de la especialidad.

La CU y la EC pueden ser diferenciadas con relativa facilidad. No obstante en algunos casos esta diferenciación es difícil por la limitada respuesta morfológica del colon a la enfermedad, por la incompleta expresión de enfermedad inflamatoria o por la existencia de una "colitis indeterminada" que puede tener los aspectos de ambas enfermedades. Adicionalmente, ninguna de ellas tiene todos sus aspectos característicos presentes en unos pacientes o ausentes en otros.

### **Epidemiología**

Varía en forma importante según la distribución geográfica y las variaciones étnicas y raciales.

Existen áreas de mayor incidencia entre las cuales están el Reino Unido, Estados Unidos, el norte de Europa y Australia. Las zonas de menor incidencia incluyen Asia, Japón y Sur América. Entre blancos la incidencia está entre 3 y 15:100 000 personas por año con una prevalencia de 50 a 80:100 000.

Es de dos a cuatro veces mayor en la población judía siendo más frecuente entre judíos europeos y americanos. En Estados Unidos la incidencia de la enfermedad es mayor entre blancos que entre negros, afectando más a mujeres que a hombres en proporción variable según las estadísticas.

Ambas enfermedades pueden ocurrir a cualquier edad con incidencia máxima entre la segunda y cuarta décadas, aunque no es rara su aparición después de esta edad.

### **Genética**

La incidencia familiar en la CU es un hecho conocido desde hace muchos años. Se acepta que alrededor del 15 % de los pacientes tiene por lo menos un familiar de primer grado con la enfermedad (2). Cuando esto ocurre en un niño la enfermedad suele aparecer en una edad más temprana que en el padre que la padece. Lo mismo puede ocurrir cuando la enfermedad afecta a hermanos. La causa de este fenómeno es desconocida pero es probable que existan razones genéticas involucradas. Esta incidencia familiar es mayor en la EC que en la CU (3). La incidencia de EII entre familiares de primer grado de pacientes con estas afecciones es de 30 a 100 veces mayor que en la población general (4). Aunque familiares de pacientes con EC tienen mayores probabilidades de padecer de esta enfermedad, la incidencia de CU entre ellos es mayor que en la población general. De la misma manera, familiares de pacientes con CU tienen mayores posibilidades de padecer ambas enfermedades que la población general. Esto apoyaría la hipótesis de que ambos procesos están relacionados.

No hay herencia en el sentido mendeliano pero parece probable que varios genes participen en la determinación de la susceptibilidad. Estudios en gemelos también apoyan la presencia de bases genéticas en esta afección. Algunos hallazgos sugieren que hay genes de susceptibilidad para la CU en los cromosomas 2,3,6,7 y 12. Es posible que un grupo de genes condicionen esta susceptibilidad para la EII en general y que sean otros los genes que determinen el tipo de la enfermedad. Existen genes

de alelos del complejo mayor de histocompatibilidad HLA que parecen jugar papel importante en la susceptibilidad hereditaria de la CU.

En la búsqueda de parámetros que permitan detectar genotipos anormales en ausencia de fenotipos claramente establecidos se han estudiado los anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos (ANCA) presentes en el suero de pacientes con EC y CU. Existen dos subtipos de estos anticuerpos según el patrón de coloración intracelular: p-ANCA, que tienen patrón perinuclear y c-ANCA en los cuales el patrón es difuso (5). Alrededor del 70 % de los pacientes con CU son p-ANCA positivos independientemente de la extensión o actividad de la afección y menos del 50 % de los pacientes con EC son p-ANCA o c-ANCA positivos. La mayoría de los pacientes con EC p-ANCA positivos tienen la enfermedad localizada en el colon izquierdo con cuadros clínicos similares a la CU.

No se conoce el antígeno ante el cual estos anticuerpos reaccionan así como tampoco su papel en la patogénesis de la afección, pero se sabe que familiares sanos de pacientes con CU tienen una mayor incidencia de p-ANCA positividad que la población general.

Genes del antígeno de leucocitos humanos HLA clase II han sido asociados con la EC. El HLA DR2 ha sido asociado con la CU. Estudios de asociación entre familias afectadas sugieren que genes del complejo mayor de histocompatibilidad son determinantes importantes de la susceptibilidad hereditaria en la CU. Se ha encontrado un locus de susceptibilidad para la EC y la CU en el cromosoma 16 (6). La identificación de estos alelos causantes de riesgo y al mismo tiempo sus asociaciones en otras regiones cromosómicas puede cambiar en forma notable los conceptos en cuanto a patogenia, pronóstico y tratamiento.

Los logros más importantes hasta ahora de la investigación genética pueden resumirse como sigue:

1. Determinación de variantes genéticas con genes específicos que alteran los mecanismos homeostáticos aumentando la susceptibilidad a la enfermedad. La identificación de vías anómalas asociadas con estas variantes deberá permitir identificar y priorizar nuevos agentes terapéuticos.
2. Reclasificar estos desórdenes sobre una base más molecular en relación con la patogenia de la enfermedad. La CU y la EC están probablemente

asociadas con un heterogéneo substrato de alelos de susceptibilidad y mecanismos patogénicos cada uno con una historia natural propia y respuestas diversas.

3. Un tercer logro es el mejor conocimiento de la naturaleza de la interacción gen-ambiente, crucial para entender las bases que caracterizan a las enfermedades inflamatorias crónicas. En este sentido la más importante contribución es en el conocimiento de los efectos de la compleja población microbiana en el intestino.

### **Etiología**

No se ha demostrado la existencia de un agente etiológico causante de la CU. Han sido incriminados factores infecciosos, alérgicos, ambientales y psicósomáticos.

### **Infección**

No ha sido posible aislar ningún microorganismo en forma consistente en pacientes con CU. El tracto gastrointestinal contiene un ecosistema complejo compuesto principalmente por bacterias anaeróbicas con marcadas diferencias regionales en cuanto a concentración y composición. Se ha sugerido que esta microflora pudiera tener alguna relevancia en la patogenia de esta afección.

### **Alergia**

No existen evidencias sólidas que incriminen a algún alérgeno procedente de la alimentación en la etiología de la enfermedad. Esta aseveración es reforzada por el hecho de que ataques severos pueden ocurrir estando el paciente en alimentación parenteral y también por el hecho de que los síntomas no mejoran cuando se desfuncionaliza el colon mediante la ileostomía.

### **Factores ambientales**

#### **Dieta**

Se han hecho numerosos estudios sobre factores relacionados con la dieta habitual y la CU. Los resultados no han sido satisfactorios. Los antígenos de la dieta constituyen la mayor parte de los antígenos no bacterianos que se presentan al intestino. Se han encontrado en el suero de pacientes con CU anticuerpos contra ciertos alimentos como el trigo, el maíz y la leche, pero no ha sido posible demostrar

si estos hallazgos son etiológicos, consecuenciales o coincidentes.

#### Anticonceptivos orales

Algunos estudios han señalado a los anticonceptivos orales como posibles factores de riesgo. En efecto algunos estudios dieron como resultado un aumento de la incidencia de la enfermedad en mujeres entre 25 y 39 años que usaron anticonceptivos orales por un período de dos años (7). Estudios posteriores no han logrado reproducir estos resultados.

#### Tabaco

Se ha señalado una relación inversa entre el hábito de fumar y la CU. Parece claro que el tabaco tiene un efecto fenotipo-modificador muy significativo en enfermedades inflamatorias como la CU y también en la enfermedad celíaca. El uso del tabaco es protector contra el desarrollo de la CU. Este efecto aparentemente protector es intrigante especialmente si se toma en cuenta que el cigarrillo aumenta el riesgo de EC (8).

No existe una explicación clara para esto. La causa genética ha sido excluida por estudios en gemelos pero se han planteado otras posibilidades como el efecto sobre la producción de las glicoproteínas del moco, la alteración del flujo sanguíneo en la mucosa colónica y la disminución de la permeabilidad de la mucosa. Es un hecho que el tabaco tiene la capacidad de alterar la función del epitelio colónico, pero es necesaria mayor información al respecto. La duración del efecto protector en un estudio realizado se estimó en 3 años. Esto explicaría la observación frecuente de que la CU "es una enfermedad de ex fumadores." Si efectivamente el cigarrillo ejerce un efecto protector es lógico pensar que este se pierde al abandonar el hábito tabáquico, pero es difícil explicar por cual mecanismo aumenta el riesgo de enfermedad.

#### Factores psicossomáticos

A pesar de la abundante literatura al respecto no existen evidencias que permitan demostrar en forma definitiva que factores psicossomáticos jueguen papel importante en la etiopatogenia de la enfermedad. Podría ser que de existir alteraciones en esta esfera las mismas se agraven como consecuencia del impacto que produce en el paciente una enfermedad crónica, incurable y a veces invalidante. Esto debe

tenerse muy en cuenta al planificar el esquema de tratamiento.

#### Agentes etiológicos potenciales

En la EII se produce la activación de la respuesta inmune. Esta requiere un antígeno que la desencadene. La respuesta a esta activación está localizada en el tracto gastrointestinal donde la mayor parte de la carga antigénica es de origen dietético o microbiano. La respuesta inmune podría ser activada por un patógeno microbiano no identificado, por un agente microbiano no patógeno o por un antígeno común de la dieta habitual. En cualquiera de estas circunstancias el huésped montaría una respuesta inmune exageradamente anormal que el organismo sería incapaz de controlar activando la respuesta inflamatoria que produciría la enfermedad. Esta respuesta se produciría en un organismo genéticamente predispuesto a reaccionar de manera exagerada ante antígenos a los cuales el resto de la población se comporta de manera diferente.

Se ha planteado también la posibilidad de que el desencadenante antigénico esté en la célula epitelial del intestino en cuyo caso se trataría de un proceso autoinmune que afectaría a la misma célula. Existe poca evidencia para apoyar esta teoría.

#### Respuesta inmune

El primer paso en la respuesta inmune a un antígeno es su captación por parte de los macrófagos. La mucosa normal del intestino debe mantener un delicado balance entre los antígenos lumbinales por una parte y una red de mediadores inflamatorios incluyendo citocinas proinflamatorias, antiinflamatorias y reguladoras por la otra.

Una hipótesis corriente para explicar la etiología de la EII sugiere que la inflamación es iniciada y perpetuada por una reacción anormal genéticamente condicionada ante a uno o varios antígenos ambientales desconocidos por parte de un huésped genéticamente susceptible. El mecanismo de esta respuesta inmune comienza por la captación del antígeno por los macrófagos de la mucosa intestinal. Posteriormente las células T en conjunción con el HLA clase II reconocen estos antígenos y actúan sobre ellos. Se desencadena de esta manera un complejo proceso inmunológico en el cual intervienen el CMH, complejo mayor de histocompatibilidad (HLA) y las citocinas IL 1 - IL

2 que son producidas por las células T y que a su vez las activan. Se ha logrado demostrar mediante procedimientos de tinción la presencia de uno de los tipos de HLA en pacientes con CU y EC activas. Todo esto permite suponer que esta respuesta inmune imposible de controlar sea determinante en la patogenia de la EII.

### Secreción de anticuerpos

El gran número de antígenos lumenales que tienen acceso a la lámina propia permite suponer que existe una secreción aumentada de anticuerpos por parte de las células mononucleares. Paralelamente a este aumento se produce un cambio en la proporción de las inmunoglobulinas producidas por las células de la mucosa. En condiciones normales la mayor proporción es de IgA mientras que en la EII hay un marcado incremento en la producción de IgM y de IgG. La IgA no fija el complemento lo que no ocurre con la IgM y la IgG. El aumento de la producción de estas inmunoglobulinas combinada con la reacción de anticuerpos a antígenos locales puede producir el aumento de la fijación del complemento a los complejos antígeno-anticuerpo con el consiguiente desarrollo de inflamación. Existen evidencias importantes que permiten suponer que la IgG y las subclases IgG1 e IgG2 puedan estar comprometidas en la citotoxicidad anticuerpo-dependiente. Ambas se han encontrado elevadas en pacientes con CU y EC.

### Producción de citocinas

Las citocinas son potentes moderadores biológicos que muy probablemente tienen un papel regulatorio importante en la EII tal como ocurre en otros estados inflamatorios crónicos (10). La prueba de esto está en la producción aumentada de las más importantes citocinas proinflamatorias, IL 1, IL 6, IL 8, y además del FNT (factor de necrosis tumoral) alfa. En efecto es un hecho que estos marcadores contribuyen a producir muchas de las alteraciones que son características de la EII como la infiltración por neutrófilos (IL 8), la activación de las células T (IL 1), adhesión de moléculas (IL 1 y FNT alfa) y aumento de la permeabilidad epitelial (interferón gamma IFN). Adicionalmente el factor de necrosis tumoral y el interferón alfa pueden contribuir directamente a la injuria epitelial (11).

La mayor fuente de producción de estas interleukinas proinflamatorias son los macrófagos

activados de la lámina propia y actuarían estimulando las células inmunes.

Los niveles tisulares de IL 1 están elevados en la CU y los niveles séricos de IL 2 están igualmente elevados en EC, de donde podrían ser utilizados como marcadores de actividad de la enfermedad.

### Inflamación

Algunos de los cambios funcionales y macroscópicos vistos en las EII incluyendo la hiperemia mucosal y el edema son los típicos observados en cualquier estado inflamatorio. Estos cambios son producidos por un extenso número de citocinas y de mediadores inflamatorios solubles liberados al activarse las células inmunes. En consecuencia se produce daño tisular y al mismo tiempo se amplía la respuesta inmune promoviendo mayor inflamación. Hay dos aspectos importantes en el papel patogénico de estos mediadores que hay que destacar. En primer lugar que son en gran parte responsables de los cambios clínicos e histológicos que se producen en la enfermedad y en segundo término que las drogas que han probado ser efectivas en CU y EC parecen ejercer su efecto terapéutico bloqueando su síntesis. Los esteroides regulan la expresión de las citocinas proinflamatorias y bloquean la migración de neutrófilos a partir del torrente sanguíneo a la mucosa. El ácido 5-ASA actúa como antioxidante y bloquea el daño tisular. Ambos bloquean la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos *in vivo* e *in vitro*. Las prostaglandinas son producidas en muchas células del organismo, entre ellas las del epitelio intestinal y están asociadas con eventos inflamatorios. Las prostaglandinas de la serie E tienen propiedades proinflamatorias. Sus niveles están elevados en la mucosa y en el suero de la CU y EC, y se relacionan con su grado de actividad. Existen dos ciclooxigenasas que sintetizan prostaglandinas, la ciclooxigenasa 1 y la ciclooxigenasa 2. Esta última es inducida por las citocinas proinflamatorias. No se expresan en las células de la mucosa colónica en ausencia de inflamación pero sí se expresan en células de áreas inflamadas en CU. Los antiinflamatorios no esteroideos que son potentes inhibidores de las prostaglandinas reducen la inflamación en enfermedades crónicas como en la artritis reumatoide pero no son efectivos en EII.

En adición a las citocinas otros mediadores son liberados de las células activadas de la mucosa. Entre ellos están el leucotrieno B4 (LTB4), la

prostaglandina E4 (PGE4), el factor activador de plaquetas, tromboxano y el óxido nítrico. El papel de este último en la injuria tisular en EII no está claro.

### Patología

La CU afecta predominantemente el colon izquierdo. Usualmente hay enfermedad rectal que puede progresar a sigmoides, descendente o a todo el colon. En los estados iniciales la mucosa es congestiva, granulosa, aterciopelada y friable con erosiones superficiales y hay ulceraciones diseminadas sobre esta mucosa anormal y a menudo con exudados hemáticos. Las úlceras son de apariencia irregular aunque pueden ser lineales (Figura 1 y 2). En casos avanzados pueden aparecer pseudopólipos sesiles o pediculados, más frecuentes en descendente que en recto y que son en realidad pólipos inflamatorios sin potencial maligno. La enfermedad está confinada usualmente a la mucosa siendo la pared colónica de apariencia normal. La longitud y el calibre pueden estar reducidos sobre todo en etapas avanzadas de la enfermedad. En aproximadamente 10 % de los casos de colitis universal la válvula ileocecal puede ser incompetente y los últimos segmentos de intestino delgado pueden estar lesionados (ileítis por reflujo). Por regla general el ano es normal.

Microscópicamente la CU se caracteriza por la inflamación difusa de la mucosa con poca alteración de la submucosa (Figura 3). Durante la fase aguda las células inflamatorias son predominantemente polinucleares neutrófilos habiendo dilatación y congestión de los vasos de la mucosa y la submucosa (Figura 4). Hay distorsión de las criptas y son frecuentes los abscesos con exudado fibrino-

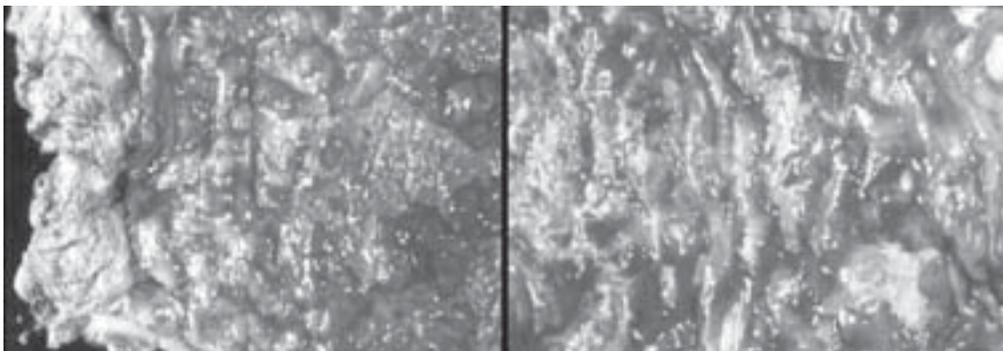
inflamatorio (Figura 5). En la etapa crónica hay infiltración por células plasmáticas y linfocitos, la alteración de las criptas puede ser mayor y puede haber erosiones y úlceras (Figura 6).

### Sintomatología

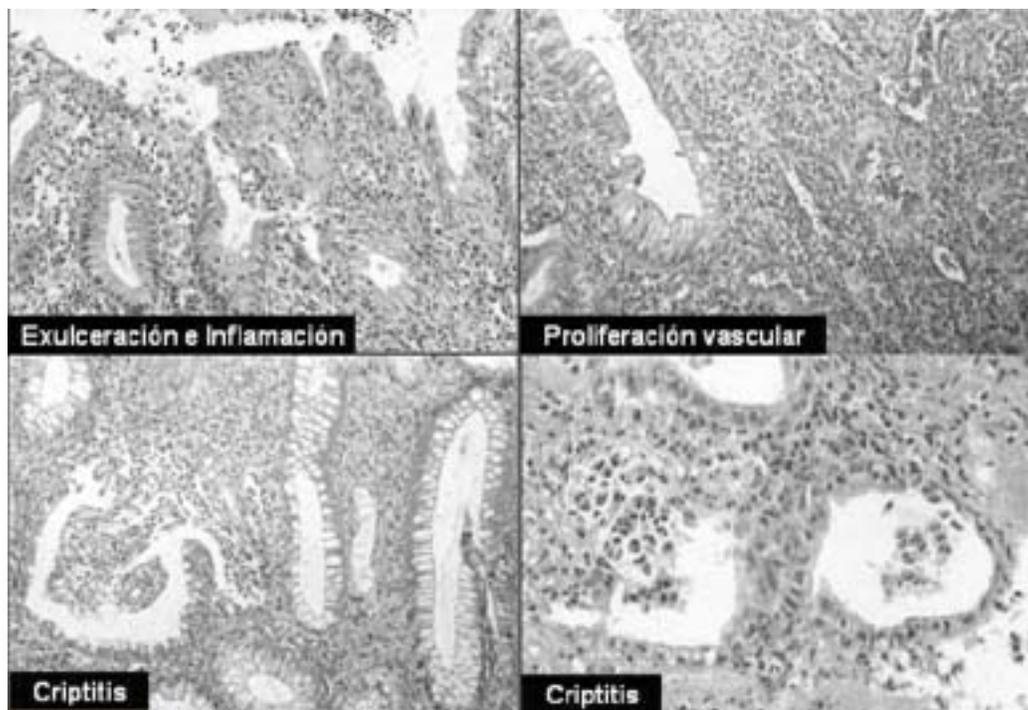
Aunque los síntomas cardinales de esta enfermedad son el sangrado rectal y la diarrea, estos son modificados por el estadio, la extensión y la severidad del proceso inflamatorio. El comienzo puede ser insidioso o casi imperceptible, con sangrado rectal mínimo que aumenta progresivamente, inicialmente con función intestinal normal y posteriormente acompañado de aumento del número de las evacuaciones. Otras veces aparece en forma abrupta y severa con fiebre, diarrea incontrolable y evacuaciones mucopurulentas con abundante sangrado, dolor abdominal fuerte, desequilibrio electrolítico y manifestaciones de toxemia (12). Ocasionalmente el inicio está caracterizado por una hemorragia masiva originada en una mucosa colónica severamente inflamada y ulcerada. Las circunstancias que rodean el comienzo de la colitis ulcerativa usualmente son vagas, aparentemente sin importancia y pobremente definidas por los pacientes. Puede ocurrir en sujetos aparentemente sanos o puede existir una asociación cronológica con infecciones entéricas o crisis emocionales severas.

La causa principal de la diarrea es la exudación y secreción de mucus y sangre. En casos leves esta glera mucosanguinolenta es escasa y con poca materia fecal. El tenesmo rectal es en ocasiones muy molesto.

El dolor abdominal es un síntoma común aunque puede estar ausente o ser de poca importancia clínica



Figuras 1 y 2. Las úlceras son de apariencia irregular y algunas pueden ser lineales.



Figuras 3, 4, 5 y 6. Durante la fase aguda predominan los neutrófilos, dilatación y congestión de los vasos de la mucosa y submucosa. En la fase crónica se alteran las criptas, hay erosiones y úlceras.

en casos leves. Se localiza de preferencia en hipogastrio y fosa ilíaca izquierda y es de tipo cólico asociándose al deseo de defecar y aliviándose después de cada evacuación.

Puede haber fiebre en casos severos así como náuseas de naturaleza refleja. Otros síntomas como debilidad, inapetencia, pérdida de peso, están en relación con la severidad de la afección.

### Curso clínico

La colitis ulcerativa es una afección altamente variable en cuanto a severidad, curso clínico y pronóstico. El ataque inicial puede ser insidioso o abrupto. Los síntomas pueden oscilar desde el sangrado rectal escaso, amenudo atribuido a hemorroides hasta la diarrea hemática fulminante con severa alteración del estado general (11). En el mayor porcentaje de los casos los síntomas iniciales no son severos. Hay diarrea sin características especiales que posteriormente se hace hemática aumentando al mismo tiempo la severidad de los síntomas. La extensión anatómica inicial es variable estando en la mayoría de los casos localizada en

recto, rectosigmoides o descendente. La pancolitis no es frecuente. Después del ataque inicial 60 % a 75 % pueden tener remisiones y recidivas posteriores en forma intermitente, estando libres de síntomas en los períodos intermedios. De 5 % a 15 % pueden evolucionar en forma continua y 4 % a 10 % pueden tener remisiones por períodos de 10 a 15 años.

La intensidad de los síntomas durante el ataque inicial o durante las recidivas tiene importantes implicaciones desde el punto de vista pronóstico y terapéutico por lo cual se hace necesario clasificar a los pacientes según el grado de severidad. Los criterios de Truelove y Witts son útiles en este sentido (12). Según los mencionados autores la enfermedad puede ser: leve, severa o moderadamente severa.

### Enfermedad leve

Es la forma más común. 60 % de los casos están en este grupo. El número de evacuaciones es pequeño, no más de 4 por día y el sangrado mínimo. Generalmente no hay fiebre y la velocidad de sedimentación está por debajo de 30 mm. La diarrea

puede estar ausente desviando el diagnóstico. Usualmente no hay manifestaciones sistémicas. La enfermedad en estos casos está localizada en los segmentos distales, recto o rectosigmoides, pero puede afectar todo el colon.

### **Enfermedad severa**

Es la forma menos frecuente afectando alrededor del 15 % de los pacientes. Generalmente el inicio es en forma brusca, progresando rápidamente los síntomas. Hay diarrea profusa con 6 o más evacuaciones con sangrado importante y temperatura de 37,5° por la noche o 37,7° cualquier hora durante 2 de cada 4 días, taquicardia con pulso superior a 90 por minuto, hemoglobina por debajo de 75 % y velocidad de sedimentación por encima de 30 mm, gran alteración del estado general, postración, debilidad, inapetencia, dolor abdominal de intensidad variable. La palpación abdominal demuestra moderada distensión y sensibilidad aumentada aunque sin signos de peritonitis. Hay leucocitosis, anemia hipocrómica e hipoalbuminemia debida a la desnutrición y fundamentalmente a la pérdida de proteínas por la mucosa colónica. Por regla general todo el colon está afectado. La mayoría de los casos fatales están dentro de este grupo.

### **Enfermedad moderadamente severa**

Intermedia entre las dos anteriores. Afecta al 25 % de los pacientes. Aunque la gravedad del ataque inicial guarda relación con la intensidad del daño mucosal como puede verse endoscópicamente, esta información no siempre se tiene ya que esta exploración no debe hacerse en pacientes críticamente enfermos y porque no siempre toda la mucosa colónica puede ser examinada. En estos casos la situación debe ser manejada en base a los parámetros clínicos. Los síntomas son intensos, la diarrea sanguinolenta es el síntoma dominante y hay dolor abdominal usualmente en hipogastrio y fosa ilíaca izquierda. Hay fiebre y alteración del estado general, anemia e hipoalbuminemia. La evolución puede ser tórpida y el paciente puede desarrollar una crisis fulminante o un megacolon tóxico. Un alto porcentaje puede desarrollar nuevas crisis de igual severidad. El riesgo de carcinoma es elevado y la mortalidad es alta.

### **Diagnóstico**

Usualmente es hecho basándose en la evidencia

clínica siendo confirmado posteriormente mediante los procedimientos convencionales, radiología, endoscopia, estudio histológico. El examen físico suele ser normal en presencia de ataques leves y aún de moderada intensidad. Manifestaciones como fiebre, taquicardia, deshidratación, distensión dolorosa del abdomen o signos de irritación peritoneal son evidencia de complicaciones severas como el megacolon tóxico o perforaciones. Manifestaciones extraintestinales como el pioderma gangrenoso, eritema nodoso o artritis son poco frecuentes y fácilmente evidenciables.

### **Radiología**

Es importante de entrada obtener un estudio de abdomen simple o sin contraste porque va a servir de punto de comparación en el curso de la evolución. El estudio del colon mediante el enema baritado es de fácil realización, usualmente bien tolerado y no invasivo. Cuando ya el diagnóstico está hecho puede dar valiosa información adicional. Esta exploración no debe hacerse en los casos de colitis aguda o fulminante o cuando exista la sospecha de perforación o megacolon. Las alteraciones radiológicas básicas son: Al comienzo: generalmente recto y colon izquierdo; puede estar afectado todo el colon; granulación fina en los bordes; erosiones; úlceras superficiales con imágenes aserradas o en roído de ratón; úlceras de mayor profundidad; alteraciones del relieve mucosal.

Al progresar la enfermedad: alteración y desaparición de haustraciones; acortamiento del colon con descenso de los ángulos; reducción de calibre; imagen tubular; seudopólipos; ileocolitis; imágenes tumorales.

La radiología con contraste es un método excelente de evaluar la evolución de la enfermedad en los casos crónicos o de evolución prolongada.

### **Endoscopia**

El primer signo endoscópico de colitis es el eritema, que produce la pérdida de los trayectos vasculares y no tiene traducción radiológica. Posteriormente la mucosa se hace finamente granulosa y friable, sangrando espontáneamente o al menor contacto. Este sangrado ocurre en forma de un exudado hemático difuso en relación con la friabilidad mucosal y con múltiples ulceraciones microscópicas o puntiformes asociadas con edema e hipermia. Las úlceras se desarrollan a partir de

erosiones que se van haciendo cada vez más profundas y coalescen para hacerse cada vez mayores. Aparecen sobre mucosa invariablemente enferma. La imagen endoscópica de úlceras rodeadas de mucosa granulosa, eritematosa y friable es característica. En casos avanzados el colon puede tener aspecto tubular. Cuando hay estenosis son generalmente franqueables. Cuando son producidas por fibrosis son lisas, poco extensas, de superficie uniforme mientras que las inflamatorias característicamente tienen úlceras, friabilidad y mucosa eritematosa. Las estenosis malignas son rígidas, de bordes indurados, en ocasiones con mamelones y generalmente difíciles de franquear. Deben ser estudiadas mediante biopsias de los bordes y de la luz. Los pseudopólipos o pólipos inflamatorios son usualmente pequeños y múltiples, y suelen estar irregularmente distribuidos. Cuando su diámetro es mayor de 1 cm, sangran espontáneamente o tienen la superficie irregular deben ser biopsiados.

### Diagnóstico histológico

Como se ha señalado anteriormente la CU se caracteriza desde el punto de vista histológico por estar las lesiones iniciales en la base de las criptas, con disminución, aplanamiento o desaparición de las células caliciformes, abscesos, pérdida de la arquitectura mucosal y alteraciones del epitelio de revestimiento superficial. Hay exudado inflamatorio formado por neutrófilos, linfocitos, plasmocitos y eosinófilos. Cuando hay riesgo de malignidad por la extensión y duración de la enfermedad o la existencia de displasias deben tomarse muestras de mucosa cuantas veces sea necesario.

### Laboratorio

Los estudios de laboratorio pueden en cierta manera ayudar en determinar el grado de actividad de la enfermedad, sugerir el curso y predecir la respuesta terapéutica en algunos casos de una manera no invasiva.

Durante las crisis agudas hay leucocitosis y aumento de la velocidad de sedimentación. Concomitantemente hay anemia ferropénica producida por el sangrado crónico. Puede haber trombocitosis y eosinofilia. Neutrofilia ha sido observada en las crisis agudas y en ocasiones se correlaciona con la severidad de la enfermedad. La aspartato amino transferasa y la fosfatasa alcalina se elevan con frecuencia en las formas severas y

descienden al mejorar el paciente. Esta alteración se ha atribuido a los efectos de la toxemia o al hígado graso. La elevación persistente de la fosfatasa alcalina obliga a descartar la posibilidad de colangitis esclerosante. La proteína C-reactiva suele estar elevada como manifestación de la actividad inflamatoria.

El examen de las heces debe hacerse para descartar huevos, parásitos y *Clostridium difficile* en la evaluación inicial.

### Serología y marcadores de actividad

El principal objetivo en la búsqueda de parámetros de laboratorio en esta enfermedad es el de identificar marcadores que en combinación puedan predecir la respuesta del paciente ante determinada modalidad terapéutica. Numerosos marcadores serológicos así como también indicadores fecales han sido evaluados pero hasta ahora no se ha encontrado ninguno con la especificidad y la sensibilidad necesarias para ser de utilidad clínica. Los marcadores que han recibido la mayor atención son los anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos, pANCA. Estos marcadores parecen tener elevada sensibilidad y especificidad así como algún valor diagnóstico y predictivo. Su uso en combinación con el análisis del genotipo puede en el futuro prevenir el uso de terapias de larga duración e inefectivas y al mismo tiempo evitar la aparición de efectos secundarios como ocurre con los esteroides.

Otros marcadores como IL 1, IL 6 y proteínas relacionadas con el factor de necrosis tumoral están siendo estudiados para evaluar su utilidad en el tratamiento de esta afección.

### Diagnóstico diferencial

La principal enfermedad con la cual hay que hacer el diagnóstico diferencial de la CU es la enfermedad de Crohn localizada en el intestino grueso. Esta diferenciación que en ocasiones puede ser difícil tiene importancia fundamental en la elección de la terapia médica o quirúrgica. En la mayoría de los casos el diagnóstico correcto puede hacerse después de una cuidadosa evaluación de los hallazgos clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos.

Ambas enfermedades tienen muchas semejanzas. En ambas la aparición suele ocurrir entre la segunda y tercera décadas, hombres y mujeres igualmente afectados, y la mayoría de las veces ambas siguen un

patrón clínico de remisiones y recaídas. La ocurrencia familiar es mayor en la EC que en la CU. En esta última la forma más típica de presentación incluye episodios recurrentes de diarrea hemática, acompañada en ocasiones por tenesmo lo que habla en favor del compromiso rectal. Los pacientes con EC pueden tener más variadas formas de presentación. La diarrea es más comúnmente no hemática y dolor abdominal, fiebre, pérdida de peso, náuseas, vómitos y anorexia pueden ser evidentes. En aproximadamente de 25 % de ambas enfermedades se presentan manifestaciones extraintestinales articulares, dermatológicas, oculares o hepatobiliares. Aunque estas manifestaciones tienen baja especificidad la colangitis esclerosante primaria y el pioderma gangrenoso son más frecuentes en la CU mientras que el eritema nodoso y la estomatitis aftosa son más comunes en la EC. El hallazgo de masas abdominales particularmente en fosa ilíaca derecha, fístulas o enfermedad perianal debe orientar hacia esta última afección.

Los análisis de laboratorio no son de gran ayuda. La velocidad de eritrosedimentación y la proteína C-reactiva elevadas son más frecuentes en la EC posiblemente como índice de inflamación transmural.

La determinación de los marcadores anti-*Sacharomyces cerevisiae*, ASCA y de los anticuerpos citoplásmicos antineutrófilos, ANCA, pueden ser de alguna utilidad.

La radiología tiene particular importancia si se tiene en consideración que aproximadamente dos terceras partes de los pacientes con EC tienen afectado el intestino delgado y que la presencia de fístulas o abscesos es más común en esta enfermedad.

La endoscopia es un componente básico del diagnóstico diferencial. En la EC el patrón de lesiones es característico, con lesiones a saltos, con zonas de mucosa sana, úlceras aftosas o serpiginosas profundas y la imagen de empedrado en casos avanzados. En la CU típicamente la mucosa es friable, eritematosa y granulosa, con úlceras superficiales. La biopsia de la mucosa puede en poco menos de la mitad de los casos mostrar los granulomas no caseosos característicos de la EC.

En alrededor del 10 % de los casos la diferenciación entre ambas enfermedades es imposible de hacer. Estos casos se consideran como "colitis indeterminada" y muchos de ellos terminan más adelante clasificados como EC.

### Colitis infecciosa

Muchas infecciones bacterianas pueden simular la CU siendo la mayoría de ellas producidas por enteropatógenos comunes incluyendo *Salmonella enteritidis*, *Shigella sonnei*, *Campylobacter jejuni*, *Escherichia coli* y *Yersinia enterocolitica*. El *Clostridium difficile* produce asimismo un cuadro que puede ser muy severo en pacientes sometidos a terapia antibiótica.

La salmonelosis, causa frecuente de intoxicación por alimentos contaminados, produce generalmente una colitis la mayoría de las veces autolimitada que cede en pocos días.

La infección por *Shigella* produce la clásica disentería bacilar que cursa con fiebre, dolor abdominal y diarrea hemática profusa. Es capaz de producir una proctosigmoiditis severa que se puede prestar a confusión con un primer ataque de CU. La rápida respuesta al tratamiento antibiótico y la identificación del germen en el cultivo de las heces hacen el diagnóstico.

*Yersinia enterocolitica* produce una afección que en adultos causa dolor abdominal de fosa ilíaca derecha, diarrea hemática y en muchas ocasiones manifestaciones extraintestinales. El diagnóstico se hace mediante el cultivo de las heces, que deben sembrarse en medios especiales.

### *Campylobacter jejuni*

Causa diarrea hemática con dolor abdominal precedida generalmente de alteración del estado general, gran malestar, fiebre, algias generalizadas. Puede haber tenesmo rectal e imagen endoscópica de rectocolitis con congestión, edema, friabilidad y úlceras. El diagnóstico depende de la demostración del microorganismo en el coprocultivo y del hallazgo del germen con su morfología característica en el examen de heces en fresco.

### *Clostridium difficile*

La infección por este microorganismo ocurre durante o inmediatamente después de la administración de antibióticos, generalmente clindamicina, cefalosporinas o ampicilina. Casos severos pueden simular la CU. Hay diarrea prolongada de intensidad variable. Puede ser de gran severidad y en algunas ocasiones puede producir colitis fulminante y megacolon tóxico. La imagen endoscópica es característica con mucosa totalmente afectada, congestiva y friable con úlceras y grandes

seudomembranas adherentes. El diagnóstico se confirma mediante la detección de la citotoxina en heces.

**Amibiasis.** La *Entamoeba histolytica* es el parásito que con más frecuencia causa colitis. La amebiasis aguda puede simular la colitis ulcerativa. Sin embargo, la apariencia de la mucosa con úlceras superficiales de bordes limpios rodeadas de mucosa sana permite diferenciarla de esta entidad. El diagnóstico se confirma por la presencia del parásito en las heces.

La *Schistosomiasis* y la *Cryptosporidiasis* masiva en sujetos inmunocompetentes pueden producir afecciones similares. En la primera es posible identificar el granuloma rodeando el huevo del *Schistosoma*. En la segunda puede encontrarse el parásito en la luz de las criptas.

**Virus.** El Citomegalovirus y el virus del Herpes simplex tipo II pueden causar colitis en pacientes inmunocomprometidos o inmunocompetentes. El primero afecta de preferencia al inmunocomprometido produciendo úlceras que pueden perforarse o sangrar, pero puede también causar colitis difusa. En el inmunocompetente causa colitis autolimitadas. La biopsia que debe incluir la submucosa permite encontrar las características inclusiones intranucleares. El virus del Herpes simplex tipo II produce una severa proctitis localizada al segmento inferior del recto. La biopsia demuestra severa inflamación con destrucción de las criptas e inclusiones intranucleares.

**Colitis isquémica.** Es la forma más común de isquemia gastrointestinal. En contraste con la CU más del 90 % de los casos son personas de edad avanzada que por regla general padecen de enfermedades cardiovasculares. Aparece forma de dolor agudo en flanco o fosa ilíaca izquierda acompañado de diarrea mucosanguinolenta. Las lesiones están entre el sigmoides y el ángulo esplénico. El recto no está tomado. En la endoscopia se encuentra una colitis segmentaria con lesiones vesiculosas con contenido hemático, áreas pálidas y hemorragias submucosas. Puede ser muy severa pero la mayoría de las veces es un cuadro autolimitado que cede en dos a tres semanas.

**Enfermedad de Behcet.** En esta rara afección caracterizada por ulceraciones orales o genitales asociadas a inflamación ocular puede ocurrir una colitis aguda similar a la CU. La situación puede complicarse desde el punto de vista diagnóstico debido a que en esta entidad pueden aparecer algunas

de las manifestaciones extraintestinales que se ven en la dicha enfermedad.

**Síndrome de inmunodeficiencia.** En esta afección aparecen síntomas de enfermedad colorrectal como diarrea mucosanguinolenta, dolor abdominal o tenesmo producidos por proctitis o colitis. Los agentes infecciosos son generalmente Citomegalovirus, virus del Herpes simplex tipo II, *Mycobacterias*, *Cryptosporidium*, y *Chlamidia* en adición a *Shigella*, *Salmonella*, *Entamoeba histolytica* y *Giardia lamblia*. El cuadro clínico está dominado por las manifestaciones generales del síndrome.

### Manifestaciones extraintestinales

Las de ocurrencia más común son articulares, dermatológicas, oculares y bucales. Con menor frecuencia pueden ocurrir manifestaciones hepatobiliares, hematológicas y fenómenos tromboembólicos.

**Artritis.** Es la más frecuente siendo a menudo poliarticular, migratoria y asimétrica afectando rodillas, caderas y tobillos. Ocasionalmente es monoarticular. Aparece más comúnmente durante el primer ataque o durante el primer año. Su actividad generalmente refleja la actividad de la colitis. Los ataques remiten en un período de 6 a 12 semanas y por regla general no dejan secuelas.

**Espondilitis anquilosante y sacroileitis.** Pueden estar presentes por años antes de aparecer la enfermedad. Aparentemente no hay relación entre la severidad de la espondilitis y la extensión, gravedad y duración de la afección.

**Dermatológicas.** Las más comunes son el eritema nodoso y el pioderma gangrenoso. En el primero las lesiones están en relación con la gravedad del proceso pero pueden preceder a una exacerbación aguda. Mejora paralelamente a la enfermedad intestinal. El pioderma gangrenoso es una manifestación poco común pero usualmente severa. Ocurre aproximadamente en 1 % de los casos. Es una ulceración profunda necrotizante y dolorosa que se desarrolla en la región pretibial. Puede ser múltiple y muy extensa. En ocasiones no mejora al remitir la enfermedad y otras veces tarda en cicatrizar después de resecado el intestino enfermo.

**Enfermedad hepática.** Pueden ocurrir pequeñas elevaciones de transaminasas y fosfatasa alcalina durante ataques severos de la enfermedad que regresan a la normalidad a medida que el enfermo

mejora. Las causas pueden ser hígado graso, desnutrición o sepsis.

**Colangitis esclerosante primaria.** La complicación más importante en esta esfera es la colangitis esclerosante primaria (CEP) que ocurre aproximadamente en el 3 % de los casos. La lesión consiste en una fibrosis periductular concéntrica con infiltrado inflamatorio en los tractos portaes. Esta afección está fuertemente asociada con el género masculino y con la colitis extensa: 95 % de los casos con CEP tienen colitis extensa en comparación con 62 % de los casos que no tienen esta manifestación (15). En la colitis extensa la prevalencia de casos diagnosticados como CEP es de 5,5 %. La prevalencia de CU entre casos diagnosticados de CEP es de 70 %. Esta cifra puede estar por debajo de la realidad ya que el diagnóstico de CEP puede preceder al diagnóstico de la CU (16). Más aún, entre pacientes con CEP sin síntomas de enfermedad intestinal un número considerable tiene evidencia endoscópica de colitis subclínica (17) por lo que se recomienda que todo paciente que padezca de CEP sea sometido a colonoscopia aunque no haya síntomas intestinales. La enfermedad es progresiva y no guarda relación con la evolución de la colitis terminando con manifestaciones de hipertensión portal e insuficiencia hepática. El ácido ursodesoxicólico parece retardar la evolución de la colangitis.

Otras manifestaciones extraintestinales menos comunes son aftas bucales, uveítis, y alteración de los mecanismos de coagulación.

### Tratamiento médico

Es difícil concebir un plan terapéutico adecuado para una enfermedad cuya etiología y patogenia se desconocen y cuya evolución está sometida a tantas variables. Por este motivo ningún tratamiento será realmente efectivo hasta que no se defina claramente la causa que lo origina. El enfoque inicial de la terapia debe comenzar con la evaluación de la extensión de la enfermedad intestinal, de la severidad y duración de los síntomas intestinales y sistémicos y de la respuesta que pudiera haber habido con otros tipos de terapia.

Las medidas generales deben ser individualizadas según el estado del paciente. La restricción de la actividad no debe indicarse a menos que las condiciones de debilidad, astenia y malas condiciones lo impongan. Deben evaluarse las deficiencias del estado nutricional y aliviar los

síntomas como la diarrea o el dolor abdominal. Los antiespasmódicos de uso común pueden emplearse en la mayoría de los casos. Difenoxilato y loperamida son especialmente útiles en el alivio del tenesmo rectal. Debe tenerse en cuenta que en ciertos casos estos medicamentos han sido incriminados en la producción de megacolon tóxico. Indicios de enfermedad severa son diarrea incontrolable, fiebre, náuseas y vómitos y son indicación absoluta de hospitalización. También lo es la ausencia de respuesta al tratamiento ambulatorio o la sospecha de complicaciones. El tipo de alimentación también deberá ser individualizado. Suplementos nutricionales, vitaminas y antianémicos se administrarán en la medida de las necesidades. Pacientes agudamente enfermos requerirán alimentación parenteral y en ocasiones transfusiones.

### Salicilados. Sulfasalazine.

La sulfasalazine o Azulfidine es un compuesto de sulfapiridina unida por un enlace diazo a una molécula de ácido 5-amino salicílico (5-ASA). Se presenta en tabletas de 500 mg. La acción bacteriana en el íleo distal y colon rompe el enlace liberando ambos componentes. La sulfapiridina es absorbida y metabolizada en el hígado siendo excretada por la orina mientras que al ácido 5-amino salicílico permanece en el colon y entra en contacto con la mucosa. Su mecanismo de acción parece ser inhibiendo la ciclooxigenasa que es la enzima que cataliza la conversión de ácido araquidónico en prostaglandina (18,19). También inhibe la lipooxigenasa y la síntesis del leucotrieno B<sub>4</sub> que es un metabolito del ácido araquidónico. Se administra en dosis de 4 a 6 gramos en dosis divididas. Para disminuir sus efectos colaterales se recomienda comenzar con dosis de 500 mg dos veces al día aumentando progresivamente esta dosis en 7 a 8 días. Los pacientes que responden lo hacen a las 2 a 3 semanas aunque pueden tardar hasta 4 semanas (20). No se recomienda su empleo como terapia única en casos severos agudos. En estas situaciones los esteroides actúan de manera más rápida. Una vez obtenida la respuesta esperada la droga debe ser administrada por un tiempo prudencial que puede ser de 6 a 8 semanas y luego debe disminuirse progresivamente. La dosis de mantenimiento debe ser de 2 g al día. No hay lineamientos definitivos en cuanto a la duración del tratamiento siendo lo más aconsejable individualizar la conducta.

Pueden ocurrir dos tipos de efectos adversos.

Por una parte náuseas, vómitos, anorexia, cefalea, fiebre, malestar abdominal. La sulfapiridina es la causante de estos efectos que son proporcionales a sus niveles en sangre y que ocurren en acetiladores lentos (21). Son dosis-dependientes. Un segundo grupo de reacciones son por hipersensibilidad e incluyen rash, fiebre, anemia aplásica, pancreatitis, nefrotoxicidad, hepatitis, alveolitis fibrosante, eosinofilia pulmonar, infertilidad en hombres, agranulocitosis y hemólisis autoinmune. Son menos comunes pero de mayor severidad. La agranulocitosis tiene una mortalidad de 35 %. Como la sulfasalazine inhibe la absorción de ácido fólico se recomienda administrarlo en dosis de 1 a 2 mg diariamente.

### 5-ASA.

Es el componente activo de la sulfasalazine. Su acción terapéutica tarda igualmente en aparecer. Cuando se administra por vía oral en su forma original es rápidamente absorbido en el intestino proximal. Para prevenir esta absorción y permitir su liberación controlada en segmentos distales se crearon formas farmacológicas especiales (Cuadro 1). Estas son la olsalazine y la mesalamine. La olsalazine (Dipentum) es un compuesto de dos moléculas de 5-ASA unidas por el mismo enlace diazo de la sulfasalazine. A semejanza de lo que ocurre con esta droga el enlace es roto por la acción bacteriana en el intestino delgado distal y el colon proximal liberando el producto efectivo. La mesalamine se presenta en dos formas, una de ellas (Pentasa) en forma de microesferas de etil celulosa en cápsulas de 250 mg que permiten la lenta

liberación de la droga a todo lo largo del intestino delgado y colon. La otra presentación (Asacol) contiene el medicamento en tabletas de liberación retardada conteniendo 400 mg del producto activo que es liberado a pH 7 en el colon proximal. Mesalamine ha sido preparada también en supositorios y en enemas para uso tópico conteniendo 4 g del producto activo.

Estas diferentes formas farmacológicas sólo se diferencian en la composición y el sitio de liberación. El producto activo y el efecto terapéutico son los mismos.

Los efectos secundarios pueden presentarse en menos del 5 % de los casos. Son cefalea, fiebre, rash, exacerbación paradójica, pancreatitis, hepatitis, pericarditis, neuronitis y nefritis. Olsalazine puede producir diarrea secretoria. Estos derivados 5-ASA son tan efectivos como la sulfasalazine para tratar las formas activas y para el mantenimiento de las remisiones. Los pacientes que no toleran la sulfasalazine por regla general toleran bien estas preparaciones. Las dosis pueden ser aumentadas para mejorar los efectos terapéuticos sin causar efectos adversos (22).

Los aminosalicilados en cualquiera de sus modalidades deben emplearse en el tratamiento de las formas leves y moderadamente severas y son el medicamento de elección para la terapia de mantenimiento. Como se ha dicho no se emplean en el tratamiento de las formas agudas severas.

Se ha investigado el efecto de la sulfasalazine y 5-ASA en el feto y durante la lactancia. No se ha encontrado evidencia de efectos dañinos por lo que se acepta que ambas drogas pueden ser administradas

Cuadro 1

Nombre genérico	Nombre comercial	Sitio de liberación	Dosis
Sulfasalazine	Azulfidine	Colon	4 — 6 g
Mesalamine o Mesalazine	Asacol Pentasa Claversal	Ileo terminal y colon Intestino delgado colon Yeyuno distal ileo proximal	1, 2 – 2,4 g 2 - 4 g 1, 5 - 4 g
Olsalazine	Dipentum	Colon	1 - 3 g
Mesalamine enemas	Rowasa	Recto y colon distal	1 - 4 g
Mesalamine supositorios	Rowasa	Recto y colon distal	0,5 – 1,5 g

con margen de seguridad en el tratamiento de la fase activa y en la etapa de mantenimiento en embarazadas y mujeres lactantes (24).

### **Esteroides**

Están indicados en el tratamiento de las formas agudas y no deben ser utilizados como terapia de mantenimiento (25). Pueden emplearse eventualmente durante el embarazo pero no se recomienda su uso durante la lactancia. Pueden administrarse en forma tópica y por vía oral o parenteral. Tienen efectos sistémicos importantes, dosis-dependientes. ACTH está indicada ocasionalmente en casos que no hayan sido tratados con esteroides previamente. Actúan a través de su efecto antiinflamatorio e inmunomodulador mediante la inhibición de las citocinas proinflamatorias TNF1 e IL1. Sus efectos colaterales más frecuentes son acné, infecciones, equimosis, hipertensión, hiperglicemia, hirsutismo, estrías cutáneas, trastornos del sueño, miopatía proximal, retardo de la cicatrización, necrosis aséptica, descalcificación, edema y la clásica cara de luna (26). Tienen indicación en las formas agudas y no deben emplearse como terapia de mantenimiento. La prednisona es el esteroide de elección en dosis de 40 a 60 mg diariamente, en una dosis única (27). Generalmente su acción es rápida debiéndose mantener su administración por 2 a 4 semanas luego de lo cual debe procederse a disminuir la dosis en forma progresiva, 5 mg semanalmente hasta llegar a 20 mg por día. A partir de aquí debe rebajarse la dosis 2,5 mg semanalmente hasta suspender el medicamento.

### **Inmunomoduladores. Azathioprina y 6-MPU**

Son antimetabolitos inmunomoduladores que han probado ser efectivos en la EII y en la CU en particular. Su mecanismo de acción no es bien conocido pero parece ser a través de sus metabolitos activos los 6-guanidina-nucleótidos. La azathioprina es transformada en 6-MPU en el hígado y luego en ácido thioinosínico. Este último interfiere con la biosíntesis de purinas inhibiendo en consecuencia la proliferación celular. Su mayor indicación en CU es en el tratamiento de la enfermedad crónica activa (28). Las dosis recomendadas son para la azathioprina de 1,5 a 3 mg/kg/día y para 6-MPU de 1 a 1,5 mg/kg/día. Están indicados especialmente para inducir o mantener la remisión y en los casos en los cuales se hace necesario reducir los esteroides o

existe esteroide-dependencia. Cuando se emplean en dosis bajas son bien tolerados (29,30). Los efectos adversos más frecuentes son: náuseas, fiebre, artralgias, *rash*, diarrea, pancreatitis, disfunción hepática, infección, linfoma, supresión medular, leucopenia y trombocitopenia. Como la supresión medular es una severa complicación de la terapia deben hacerse controles hematológicos regularmente (31). Sus efectos son tardíos y aparecen después de cuatro a seis semanas y en algunos después de 3 a 6 meses de iniciada la terapia. No se recomienda su uso durante la lactancia.

### **Metotrexate**

Su empleo en esta afección es controversial y no está unánimemente aceptado (32).

### **Ciclosporina**

Es un poderoso inmunomodulador que se emplea para prevenir el rechazo en pacientes trasplantados. Tiene la ventaja sobre Azathioprina y 6-MPU que su efecto se ve a los pocos días de administración. Está indicada en formas severas de la enfermedad que no responden a los esteroides, y especialmente en el enfermo severamente afectado en el cual está planteada la colectomía (33). En estos casos se administra por vía parenteral en dosis de 3 a 4 mg/kg en infusión continua por una a dos semanas y al aparecer la respuesta se inicia la administración oral por un período de tres meses. En este lapso se comienza la administración de 6-MPU para tratar de suspender la ciclosporina en un período de 3 meses.

El efecto colateral más grave es la nefrotoxicidad, que puede ser irreversible. Otras manifestaciones secundarias son hipertensión, parestesias, náuseas, trémor y fiebre, hepatotoxicidad, infección, linfoma.

### **Tratamiento de la enfermedad activa**

La enfermedad activa debe ser tratada inicialmente con esteroides. Una vez obtenida la respuesta la terapia de mantenimiento debe ser con uno de los salicilados.

#### **Proctitis**

Está indicada la administración tópica de esteroides o 5-ASA en supositorios, una o dos veces al día. Con el empleo de estos medicamentos en enemas o en espuma se corre el riesgo de su diseminación hasta el colon descendente dejando menos concentraciones en la ampolla rectal. Si no

hay respuesta deben administrarse esteroides y 5-ASA en forma simultánea. Al haber remisión de la sintomatología la medicación esteroidea debe suprimirse en forma progresivamente decreciente continuando la terapia con 5-ASA.

#### **Enfermedad leve**

Debe ser tratada con prednisona, 20 mg a 40 mg por vía oral diariamente por un período de 4 a 6 semanas luego de lo cual debe disminuirse en forma progresiva. En algunos casos debe administrarse 5-ASA al comenzar a disminuir este medicamento.

#### **Enfermedad severa**

Los pacientes con esta forma de la enfermedad tienen grave afectación del estado general, fiebre, taquicardia, diarrea hemática profusa con más de 10 evacuaciones por día, dolor y distensión abdominal. Deben ser hospitalizados. La droga de elección es la hidrocortisona, en dosis de 100 mg en infusión endovenosa continua cada 8 horas. Otra alternativa es la metil-prednisolona en dosis de 16 mg cada 6 horas. Debe garantizarse una adecuada alimentación parenteral así como la corrección de la anemia, hipoalbuminemia y otras posibles alteraciones. Este esquema debe mantenerse por 5 a 7 días. Si la respuesta es satisfactoria debe iniciarse la administración oral del esteroide conjuntamente con 5-ASA. Si la condición se mantiene igual o se agrava debe plantearse el tratamiento quirúrgico de emergencia. En estos casos la administración de ciclosporina puede mejorar dramáticamente la condición del paciente. Cuando esto ocurre debe iniciarse la administración oral. Aproximadamente 25 % de los pacientes de este grupo requieren cirugía. Taquicardia por encima de 100 pulsaciones por minuto, hipertermia sostenida y más de 10 evacuaciones por día son indicadores de mal pronóstico.

#### **Enfermedad moderadamente activa**

Debe tratarse con prednisona en dosis de 40 a 60 mg por vía oral diariamente. Esta dosis debe rebajarse progresivamente en 2 a 3 semanas después de estabilizada la mejoría. Según la respuesta puede iniciarse la administración de 5-ASA al comenzar a disminuir la medicación esteroidea.

#### **Enfermedad crónica activa**

Cuando hay recurrencias al rebajar, disminuir o suspender el esteroide hay indicación para la administración de inmunomoduladores, azathioprina o 6-MPU. Estos actúan después de 3 a 6 semanas durante las cuales la medicación esteroidea debe

disminuirse progresivamente. Estas drogas no deben administrarse por tiempo prolongado, más de 18 meses.

La persistencia de los síntomas en este grupo de pacientes se considera fracaso del tratamiento médico y es indicación de cirugía.

#### **Terapia de mantenimiento**

Hay evidencia suficiente para afirmar que los salicilados reducen la incidencia de recurrencias en pacientes con CU por lo que la mayoría de estos pacientes deben ser tratados en forma permanente. Si la crisis ha sido única y la respuesta al tratamiento inicial satisfactoria la medicación debe mantenerse por un año y suspenderla después de este tiempo. Pacientes que han tenido múltiple recurrencias deben ser tratados de por vida. En esta situación ambos medicamentos son efectivos y deben ser administrados en las dosis máximas toleradas.

#### **Antibióticos**

No hay evidencias para apoyar el uso de antibióticos de manera rutinaria en las formas activas ni en la etapa de mantenimiento. No obstante sobre una base empírica se utilizan en las formas severas de colitis fulminante o de megacolon tóxico. En estas circunstancias su empleo se justificaría sobre la base de profilaxia preoperatoria o como prevención ante una posible bacteriemia.

#### **Complicaciones**

##### **Megacolon tóxico**

Es la más temible de las complicaciones de esta enfermedad y ocurre durante las crisis agudas fulminantes en sujetos con enfermedad prolongada (34). Puede ser también una manifestación inicial de la enfermedad. Su frecuencia es variable, entre 9 % y 13 %. En ocasiones es precedida de la disminución del número de las evacuaciones, lo que lejos de ser un síntoma de mejoría lo es de mal pronóstico. Las condiciones del paciente son en estos casos malas habiendo deshidratación, fiebre, taquicardia, silencio abdominal, dolor difuso sin signos de peritonitis, distensión y timpanismo. Leucocitosis e hipoalbuminemia son frecuentes. La radiología simple de abdomen demuestra dilatación total o segmentaria del colon más evidente en el transversal cuyo diámetro supera en estos casos los 6 cm con pérdida de las haustraciones. Se ha discutido si es una condición tóxica o si es una

forma severa de colitis asociada a dilatación colónica. Se han propuesto los siguientes criterios para clasificar en un momento dado al megacolon como tóxico: 1. La presencia de por lo menos 3 de estas 4 condiciones: temperatura sobre 38°, taquicardia superior a 120 ppm, leucocitosis superior a 10 500/mm, anemia con hemoglobina por debajo de 60 % del valor normal. 2. Adicionalmente una de estas alteraciones: deshidratación, alteraciones mentales, desequilibrio electrolítico o hipotensión.

La patogenia no se conoce. El examen histológico de piezas de resección muestra úlceras extensas y profundas e inflamación aguda que invade todas las capas musculares llegando el proceso a la serosa. Hipokalemia, anticolinérgicos y opiáceos han sido incriminados sin prueba fehaciente. La perforación es una complicación común del megacolon. En estos casos la condición es usualmente irreversible.

### **Perforación**

Esta complicación ocurre comúnmente en el megacolon tóxico pero ocasionalmente puede aparecer sin que exista esta condición. Es más frecuente durante los primeros episodios de colitis. Esto puede ser debido a que en ausencia de crisis previas no hay procesos de fibrosis y la pared colónica inflamada es más susceptible. Se produce por regla general en descendente o en sigmoides.

### **Estenosis**

Es frecuente observar a la radiología o a la endoscopia discretas disminuciones de calibre que no tienen repercusión clínica. Suele ocurrir entre 5 y 25 años de iniciado el proceso, generalmente en sigmoides y recto. Estrecheces de mayor severidad se encuentran en alrededor del 12 % de las piezas de resección. Son producidas por hipertrofia y engrosamiento de la capa muscularis mucosa sin fibrosis. Su aparición en un paciente con enfermedad de larga data obliga a descartar malignidad.

### **Cáncer de colon**

Es una complicación bien conocida. Su riesgo es mayor cuando la enfermedad afecta todo el colon y cuando ha seguido un curso crónico continuo. Se incrementa después de 10 años de enfermedad y también en los casos en los cuales el proceso se ha iniciado a temprana edad. Es menor cuando la colitis está localizada en el colon izquierdo y en la proctitis. El hecho de que la displasia pueda ser

identificada histológicamente ha mejorado el tratamiento de estos pacientes. Displasia es un término morfológico aplicado a cambios epiteliales que representan alteraciones capaces de dar origen a un carcinoma. Indica que la mucosa ha adquirido una anomalía neoplásica en el epitelio y se emplea para describir cambios reactivos asociados con inflamación activa. La aparición de la displasia en la CU puede preceder por años al desarrollo del carcinoma. Por este motivo su detección mediante colonoscopia y biopsia es importante en la prevención y en el diagnóstico temprano del carcinoma. Por todo lo expuesto los pacientes con colitis ulcerativa deben ser sometidos a programas de vigilancia mediante colonoscopia y biopsias en forma periódica.

La displasia puede no ser fácilmente identificable histológicamente en los casos en los cuales existe inflamación activa debido a que el tejido de regeneración tiene mucha semejanza con la displasia de bajo grado y por este motivo se recomienda hacer múltiples estudios una vez que la inflamación aguda haya desaparecido. Los pacientes con enfermedad extensa de larga duración deben ser sometidos a evaluaciones endoscópicas periódicas con toma de biopsias múltiples en todos los segmentos del colon especialmente en aquellas áreas en las cuales se haya encontrado displasia. Cuando no la hay el examen debe repetirse con intervalos de 1 a 2 años. La existencia de displasia de alto grado es indicación de cirugía. Si la displasia es de bajo grado el examen debe repetirse en dos o tres meses y repetirse cada seis meses. Si persiste el hallazgo lo más aconsejable es intervenir al paciente.

El hallazgo de cambios cromosómicos en el núcleo celular usando la citometría de flujo ha probado ser más confiable. No obstante este método es técnicamente más complejo y difícil e interpretar.

### **Seudopólipos**

Ocurren en el 15 % a 20 % de los casos como consecuencia de la hiperplasia reactiva. Son por lo tanto pólipos inflamatorios y no son lesiones precancerosas. Son más comunes en rectosigmoides y descendente y son más frecuentes en la colitis universal prolongada. Son de forma y tamaño variable pero usualmente miden menos de 1,5 cm.

### **Hemorragia masiva**

Por las condiciones de sangrado en esta enfermedad la hemorragia masiva no es frecuente.

Se considera como tal cuando requiere más de 4 unidades de sangre para compensar la pérdida. Puede en situaciones extremas ameritar colectomía.

### **Enfermedad perianal**

No es frecuente y puede asociarse con la colitis severa prolongada.

### **Tratamiento quirúrgico**

Las indicaciones de tratamiento quirúrgico en la CU son de dos categorías. En primer lugar la indicación de emergencia que es necesaria en situaciones de enfermedad fulminante, megacolon tóxico o hemorragia masiva, y las indicaciones de cirugía electiva cuando la intervención obedece a situaciones inherentes a la condición crónica de la enfermedad y que pueden planificarse con antelación.

Indicaciones de cirugía de emergencia: colitis fulminante, megacolon tóxico, megacolon tóxico con perforación, hemorragia masiva, colitis aguda intratable.

Indicaciones de cirugía electiva: fracaso del tratamiento médico, estenosis u obstrucción, masas tumorales, displasia, carcinoma.

### **Procedimientos quirúrgicos**

El tipo de intervención depende de un número de factores que deben ser individualizados.

Los procedimientos empleados son la proctocolectomía con anastomosis íleo anal con bolsa ileal, la proctocolectomía con ileostomía continente, la proctocolectomía con ileostomía y la colectomía con anastomosis íleo-rectal.

La operación de elección es la proctocolectomía con anastomosis ileo-anal con bolsa ileal. Esta intervención tiene indiscutibles ventajas sobre las restantes.

### **Colitis ulcerativa en la infancia**

La incidencia de esta enfermedad en la infancia es menor que en el adulto pudiendo aparecer a cualquier edad. La sintomatología es similar y a diferencia del adulto afecta todo el colon en aproximadamente 50 % de los casos. Las manifestaciones extraintestinales ocurren en un porcentaje mínimo de pacientes. El tratamiento sigue los mismos principios, con el ajuste necesario de las dosis de medicamentos según el peso del niño

(35). La enfermedad activa debe ser tratada agresivamente con esteroides sistémicos y por vía local. En casos leves la dosis de prednisona de comienzo debe ser de 25 a 40 mg/kg diariamente aumentando progresivamente a 75 mg/kg/día. La remisión debe mantenerse con sulfasalazina o 5-ASA. La terapia inmunosupresora debe reservarse para los casos esteroide-dependientes. Un problema importante que puede presentarse en ciertos casos y que requiere especial atención es el retardo del crecimiento debido por una parte a la enfermedad y por la otra a la acción de los esteroides. Por la extensión de la enfermedad en infantes el porcentaje de colectomías totales es mayor que en el adulto. La operación de elección es la proctocolectomía.

### **Colitis ulcerativa y embarazo**

En esta circunstancia hay que considerar los efectos de la gestación sobre la enfermedad y las consecuencias que esta pueda producir en el embarazo. Se ha señalado el aumento de nacimientos prematuros durante la primera crisis de la enfermedad (36) así como también la disminución del tamaño en proporción a la edad gestacional. También el riesgo de complicaciones parece ser mayor. Cuando la enfermedad está en remisión para el momento de la concepción el riesgo de recaídas no es mayor que en las no embarazadas. Cuando existe actividad al comenzar el embarazo la posibilidad de que la enfermedad se agrave aumenta aproximadamente 70 % pero también puede haber mejoría de los síntomas o remisiones en el primer trimestre. Parece existir cierta influencia de factores psicossomáticos en el curso de la enfermedad. Los embarazos no deseados se asociaron al aumento de la actividad del proceso en 38 % mientras que en los embarazos planificados esta cifra fue de 12 %.

Es un hecho que es la actividad de la enfermedad y no la terapia activa lo que puede actuar negativamente en el embarazo. Por este motivo el tratamiento debe ser el convencional con las drogas habituales (36,37). Se ha demostrado que ni la sulfasalazine ni el 5-ASA producen efectos sobre la madre o el feto. Tampoco se ha evidenciado la aparición de efectos secundarios en el niño luego de la administración de esteroides. Tampoco se han encontrado signos de supresión adrenal en niños de madres tratadas con medicación esteroidea durante la gestación. Se recomienda el uso de la prednisona por ser su metabolismo cumplido en su mayor parte a nivel placentario (38). Tampoco se han señalado

efectos secundarios con el uso de azathioprina y 6-MPU.

### REFERENCIAS

1. Crohn BB. An historic note on ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1962;42:36-48.
2. Satsangi J, Jewel DP, Rosenberg WMC, Bell J. Genetic of inflammatory bowel disease. *Gut*. 1994;35:696-1003.
3. Weterman IT, Pena AS. Familiar incidence of Crohn's disease in the Netherlands and a review of the literature. *Gastroenterology*. 1983;86:449-458.
4. Farmer RG, Michener WM, Mortimer RG. Studies of family history among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol*. 1980;9:271-284.
5. Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Colombel JF. Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001;9:758-765.
6. Ma Y, Ohmen JD, Li Z, Bentley LG, Mc Elree C, Pressman S, et al. A genome-wide search identifies potential new susceptibility loci for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 1999;7:271-278.
7. Lashner BA, Kane S, Hanauer SB. Lack of association between oral contraceptive and Crohn's disease: A community-based matched case control study. *Gastroenterology*. 1989;97:1442-1447.
8. Jick H, Walker AM. Cigarette smoking and ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 1983;308:261-263.
9. Bridger S, Lee JC, Bjarnason I, Jones JE. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non smokers ulcerative colitis. *Gut*. 2002;51:21-25.
10. Nielsen GM, Johansen FE, Johansen FL, Lundin KEA, Scholz T, Brandtzaeg P, et al. Cytokine profiles of a cultured microvascular endothelium cells from the human intestine. *Gut*. 1998;42:635-642.
11. Isaacs KL, Sartor RB, Haskill S. Cytokine mRNA profiles in inflammatory bowel disease mucosa detected by PCR amplification. *Gastroenterology*. 1992;103:15-87.
12. Edwards FC, Truelove SC. The course and prognosis of ulcerative colitis. II. Long term prognosis. *Gut*. 1963;4:299-306.
13. Kjeldson J. Assessment of disease severity and activity in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1993;28:10-16.
14. Truelove FC, Witts IJ. Cortisone in ulcerative colitis: Final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955;2:1041-1044.
15. Olsson R, Danielson A, Jarnerot G, Lindström E, Lööf L, Rolny B, et al. Prevalence of primary sclerosing cholangitis in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1991;100:1319-1323.
16. Broome U, Lofberg R, Lunkvis K, Veress B. Subclinical time span of inflammatory bowel diseases in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dis Colon Rectum*. 1995;38:1301-1305.
17. Faubion WA Jr, Loftus EV, Sandborn WJ, Freese DK, Perrault J. Pediatric PSC-IBD: A descriptive report of associated inflammatory bowel disease among pediatric patients with PSC. *J. Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2001;33:296-300.
18. Moertel CG, Bagen JA. A critical analysis of the use of salicylazosulfapyridine in chronic ulcerative colitis. *Ann Int Med*. 1959;51:879-883.
19. Baron JA, Connel AM, Jones JE. Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. *Lancet*. 1962;1:1094-1099.
20. Dick AP, Grayson MJ, Carpenter RG. A controlled trial of sulphasalazine in the treatment of ulcerative colitis. *Gut*. 1964;5:437-442.
21. Azad Khan AK, Piris J, Truelove SC. An experiment to determine the active moiety of sulphasalazine. *Lancet*. 1977;2:892-895.
22. Malchow H, Ewe K, Brandes JW, Goebell H, Ehms H, Sommer H, et al. European Cooperative Crohn's disease study (ECCDS): Results of drug treatment. *Gastroenterology*. 1984;86:249-255.
23. Misiewicz JJ, Lennard-Jones JE, Connell AM, Baron JH, Avery Jones F. Controlled trial of sulphasalazine in maintenance therapy of ulcerative colitis. *Lancet*. 1965;1:185-188.
24. Mogadan M, Dobbins III WO, Burton I, Ahmed K, Ahmed S. Pregnancy in inflammatory bowel disease: Effect of sulphasalazine and corticosteroids in fetal outcome. *Gastroenterology*. 1981;80:72-76.
25. Lennard-Jones JE. Toward optimal use of corticosteroids in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*. 1983;24:177-181.
26. Faubion WA Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study. *Gastroenterology*. 2001;121:225-230.
27. Kjeldsen J. Treatment of ulcerative colitis with high doses of oral prednisone. The rate of remission, the need for surgery and the effect of prolonging the treatment. *Scand J Gastroenterol*. 1993;28:821-826.
28. Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B, Binder HJ, Kirsner

- JB. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1975;69:96-100.
29. Sood A, Midha VB, Sood N, Kaushal V. Role of azathioprine in severe ulcerative colitis. *JGastroenterol*. 2000;19:14-16.
30. Bowen DG, Selby WS. Use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease previously intolerant of azathioprine. *Dig Dis Sci*. 2000;45:1810-1813.
31. Sandborn WJ. Azathioprine: State of the art in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 1998;225:92-99.
32. Oren R, Arber N, Odes S, Mosbkowitz M, Keter D, Pomeranz I, et al. Methotrexate in chronic ulcerative colitis: A double blind, randomized Israeli multicenter trial. *Gastroenterology*. 1996;110:1416-1419.
33. Carbonnel F, Boruchowicz A, Duclos B, Soulé JC, Lerebours E, Lémann M, et al. Intravenous cyclosporin in attacks of ulcerative colitis: Short term and long term responses. *Dig Dis Sci*. 1996;41:2471-2476.
34. Jalan KN, Sircus WI, Card WI, Falconer CWA, Bruce J, Crean GP. An experience of ulcerative colitis I. Toxic dilatation in 55 cases. *Gastroenterology*. 1969;57:68-71.
35. Werlin SL, Grand RJ. Severe colitis in children and adolescents: Diagnosis, course and treatment. *Gastroenterology*. 1977;73:828-832.
36. Willoughby CP, Truelove SC. Ulcerative colitis and pregnancy. *Gut*. 1980;21:469-474.
37. Baicoco PJ, Korelitz BI. The influence of inflammatory bowel disease and its treatment on pregnancy and fetal outcome. *J Clin Gastroenterol*. 1948;6:221-223.
38. Kanés S, Hanauer S. Fertility and Pregnancy. En: Kirsner JB, editor. *Kirsner's Inflammatory Bowel Disease*. VI ed. Nueva York: Saunders; 2004.p.233-239.

...continuación de vol 115(2)2007.

## La destrucción del patrimonio cultural: definiciones y perspectivas

Dr. Fernando Báez

Ahora bien, en la destrucción del patrimonio cultural de libros se observa que la destrucción voluntaria ha causado la desaparición de un sesenta por ciento de los bienes culturales. El otro cuarenta por ciento debe imputarse a factores heterogéneos, entre los cuales sobresalen los desastres naturales (incendios, huracanes, inundaciones, terremotos, maremotos, ciclones, monzones, etc.), accidentes (incendios, naufragios, etc.), animales (como el gusano del libro o polilla, las ratas y los insectos), cambios culturales (extinción de una lengua, modificación de una moda literaria) y a causa de los mismos materiales se ha fabricado el bien cultural. Un ejemplo reciente de cómo un factor natural puede afectar el patrimonio puede ser el de la ciudad de Bam, en Irán, arrasada por un terremoto, y si nos fijamos bien en el caso del Tsunami de Asia, observamos que hay decenas de bibliotecas destruidas, y monumentos nacionales devastados por las olas. Sin embargo, repito, la mano del hombre es la que casi siempre está detrás de la destrucción del patrimonio.

De este fenómeno destructivo, cuyas causas apenas he esbozado, no obstante, han surgido las

respuestas para evitar que el patrimonio cultural de cualquier grupo o nación se siga destruyendo. De hecho, tanta devastación forzó un proceso de conscientización como el que hoy tenemos.

Si nos remitimos a los orígenes de la protección de los bienes culturales vemos que es relativamente reciente ya que, hasta el siglo XIX, el ataque indiscriminado a los bienes culturales, el incendio, el pillaje, eran manifestaciones habituales de la violencia que dominaba los conflictos bélicos. En la antigüedad, un monumento histórico, una obra de arte, carecían de cualquier privilegio. En caso de conflicto armado era habitual recurrir al saqueo de los bienes enemigos sobre la base de un *ius predae* que constituía un modo válido de adquisición de la propiedad, y era práctica común arrasar la ciudad conquistada. El único límite era el respeto a los edificios sagrados dedicados al culto religioso, sin embargo, los templos, no se respetaban por el valor intrínseco del bien cultural sino por su naturaleza religiosa debido a que, lo divino o sagrado era estrechamente vinculado a la guerra.

*Continúa en la pág. 212...*