

Si el paciente con Enfermedad Inflamatoria Intestinal no mejora ¿Qué pudiera estar pasando?

If the patient with Inflammatory Bowel Disease does not improve: What could be happening?

Guillermo Veitia¹, Beatriz Pernaleté²

Jefe servicio Gastroenterología. Hospital Vargas de Caracas. Venezuela. Profesor Cátedra Gastroenterología. Escuela de Medicina "José María Vargas". Universidad Central de Venezuela. Director Grupo Venezolano de Trabajo en Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Venezuela¹. Miembro fundador del Grupo Venezolano de Trabajo en Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Servicio de Gastroenterología. Hospital Vargas de Caracas., Venezuela²

Resumen

En general, en cuadros de diarrea crónica el correcto análisis de las claves clínicas, laboratorio general, ileocolonoscopia con biopsias y estudio radiológico, son suficientes en la mayoría de los casos con márgenes de error menores al 5%. En pacientes ya diagnosticados de EII es importante estar atento y no atribuir a cualquier síntoma digestivo que aparezca a una reactivación de la enfermedad. Estos pacientes en remisión endoscópica pueden tener síntomas de síndrome de intestino irritable (distensión, flatulencia, cambios de hábito intestinal) y otras causas de origen infeccioso, que puede llevar al error de intensificar la terapia anti inflamatoria o escalar a otros inmunosupresores o a biológicos, con los riesgos que eso implica. Los pacientes con EII pueden también sufrir infecciones intestinales, apendicitis, diverticulitis, como cualquiera otro paciente.

El diagnóstico de la causa de la falta de mejoría o recaída de los síntomas de un paciente con Enfermedad Inflamatoria Intestinal es amplio, teniendo que revisar los medicamentos que recibe (necesidad de incremento de dosis, cambio o combinación de terapia, adherencia al tratamiento) e infecciones concomitantes, comunes o no en nuestro medio.

Palabras clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, infección cocomitante, recaída..

Abstract

In general in chronic diarrhea the correct analysis of clinical clues, general laboratory, ileocolonoscopy with biopsies and radiological study, are sufficient in most cases with margins of error of less than 5%. In patients already diagnosed with inflammatory bowel disease, it is important to be attentive and not attribute any digestive symptom that appears to a reactivation of the disease. These patients in endoscopic remission may have symptoms of irritable bowel syndrome (bloating, flatulence, changes in bowel habit) and other causes of infectious origin, which may lead to the error of intensifying anti-inflammatory therapy or escalation to other immunosuppressants or to biological ones, with the risks that implies. Patients with IBD can also suffer intestinal infections, appendicitis, diverticulitis, just like any other patient. The diagnosis of the cause of the lack of improvement or relapse of the symptoms of these patients is wide, having to review the medications that they receive (need for dose increase, change or combination of therapy, adherence to treatment) and concomitant infections, common or not in our environment.

Keywords: inflammatory bowel disease, co-infecting infection, relapse.

Introducción:

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), que comprende la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada (CI) es una patología que se caracteriza por tener períodos de remisión y recaída, con un curso impredecible. Entonces no son infrecuentes en estos pacientes las diarreas crónicas (cuadro de más de 4 semanas de duración de disminución de la consistencia de las heces, deposiciones que causan urgencia o malestar abdominal, o un aumento en la frecuencia de estas) que deben ser estudiadas para aclarar si se trata de una reagudización de la enfermedad o si es sobreposición de una infección bacteriana, viral o parasitaria, detalles anamnésticos de viajes recientes, uso de antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos, conducta sexual, síntomas extraintestinales (articulares, cutáneos, oftálmicos, entre otros), historia de fístulas o abscesos perianales concurrencia de intolerancia o alergias alimentarias, u otras patologías como hipertiroidismo, enfermedad celíaca entre otras, por lo cual hay que decidir el mejor enfoque diagnóstico, elegir entre las múltiples pruebas diagnósticas existentes, con lo cual en la mayoría de los casos con márgenes de error menores al 5%¹.

Estos pacientes en remisión endoscópica pueden tener síntomas de síndrome de intestino irritable (distensión, flatulencia, cambios de hábito intestinal) y otros síntomas inespecíficos; esto puede llevar al error de intensificar la terapia anti inflamatoria o escalar a otros inmunosupresores, con los riesgos que eso implica, en

vez de usar terapia sintomática². Los pacientes con EII pueden también sufrir infecciones intestinales, apendicitis, diverticulitis, como cualquiera otro paciente³.

Errores a evitar en la evaluación de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

La CUCI y EC son patologías muy complejas y heterogéneas que de no ser diagnosticadas precozmente y de manera correcta, van a tener múltiples complicaciones. Uno de los primeros errores a evitar es tratar cuando todavía no hay certeza diagnóstica. Es por ello de suma importancia abrir el abanico del diagnóstico diferencial para que una vez que se hayan descartado otras posibilidades podamos estar seguros que nuestro paciente tiene una EII.

Errores en Endoscopia: La ileocolonoscopia completa con una adecuada preparación es la herramienta fundamental para el diagnóstico de las EII con biopsias de todos los segmentos sanos y lesionados. Colonoscopias incompletas, con restos de heces que cubran la mucosa, o sin ileoscopia no pueden descartar una EII o podría subdiagnosticarse su extensión y nunca diagnosticar una ileitis. Las unidades de endoscopia deben evaluar la llegada a íleon en sus médicos como un parámetro importante de calidad⁴. Es de suma importancia ser muy cuidadosos en la descripción detallada de las lesiones endoscópicas de acuerdo a la terminología endoscópica existente, documentar los segmentos afectados y la extensión en cada uno de ellos y en base a esto hacer diagnóstico endoscópico apropiado, una vez planteadas diferentes posibilidades. Imagen 1 y 2

Imagen 1. Masculino de 22 años con Colitis ulcerosa. La mucosa se observa con úlceras superficiales de manera concéntricas, confluyente y circunferencial, con disminución de la luz del colon

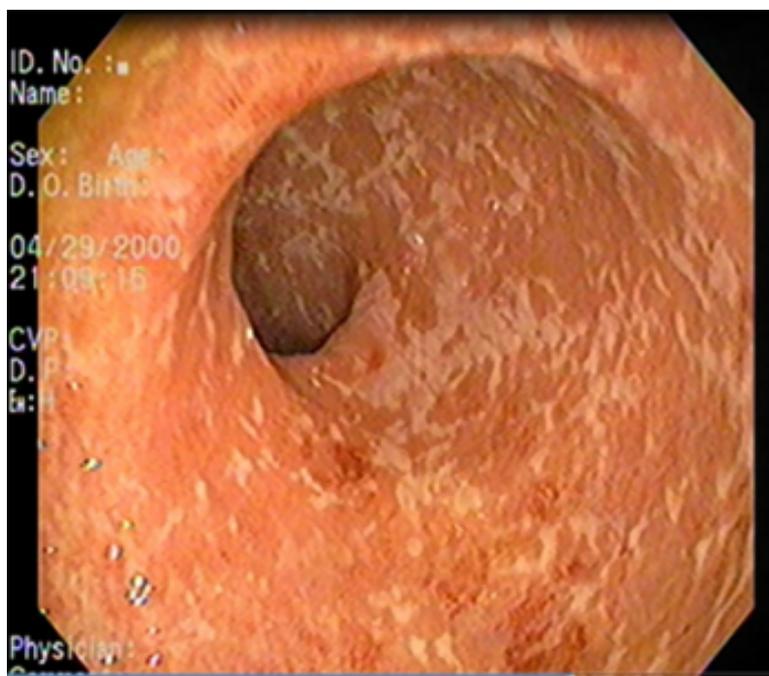
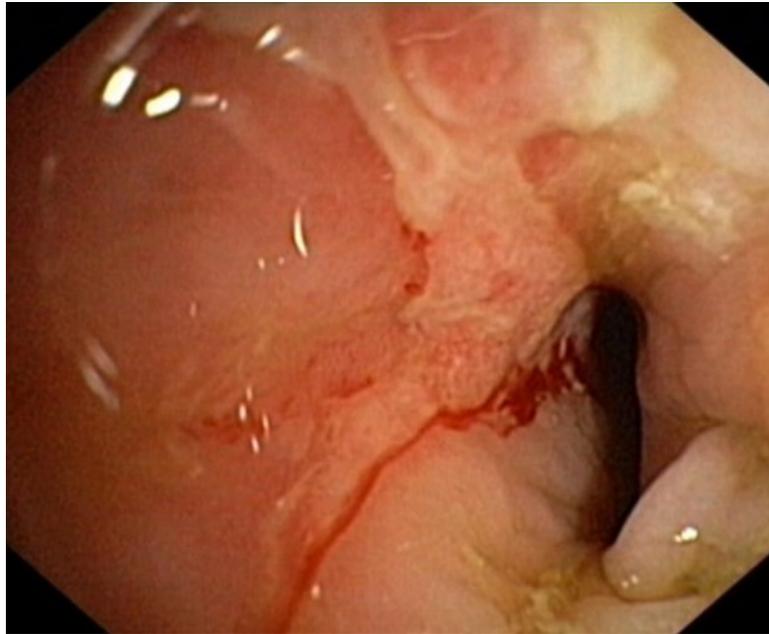


Imagen 2. Enfermedad de Crohn estenosante en paciente femenina de 27 años, con úlceras longitudinales, sangrado espontáneo, con mucosa circundante de aspecto normal



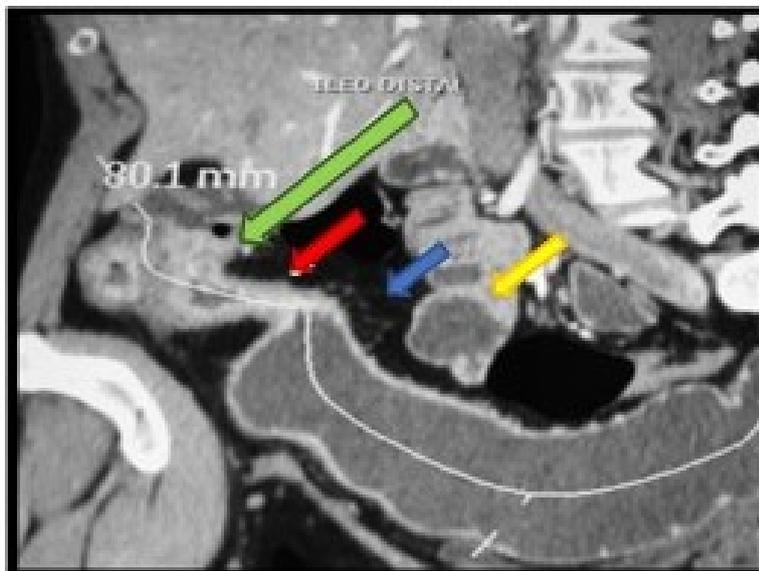
La cápsula endoscópica con su limitante de no poder ser usada cuando hay zonas estenóticas y que no permite tomar biopsia, debe reservarse como un estudio de segunda línea ya que se sabe que existen hasta un 10% de erosiones en intestino delgado incluso en individuos sanos. usando en su defecto la enteroscopia, con lo cual será posible obtener muestras para anatomía patológica.

Del estudio de Imágenes

Se debe ser cautelosos en su uso, ya que no siempre es necesario, salvo si hay sospecha de EC de intestino delgado, estenosis, fístulas y complicaciones (perforaciones, megacolon tóxico, colecciones) y recordar que cada

radiografía convencional y más aún las tomografías computadas somete al paciente a una dosis de radiación que es acumulativa en el tiempo y en pacientes con EI habitualmente muy jóvenes debemos suponer que requerirán muchos de estos estudios durante su vida. Por esa razón es preferible usar la resonancia magnética con técnicas de enterografía o enteroclisia para el estudio del intestino delgado y de pelvis para la EC perianal⁶. En la imagen 3 se muestra Enterotomografía en paciente con Enfermedad de Crohn estenosante de íleon terminal, y es factible medir distancias y amplitud de la luz de las asas estenosadas, identificar si son fibróticas o edematosas por la captación de contraste (realce) en éstas últimas.

Imagen 3. Enterotomografía de paciente masculino de 29 años con Enfermedad de Crohn estenosante de íleon terminal con alteración evidente de íleon distal (flecha verde) con signos de edema de pared y borramiento de grasa adyacente. Reducción de amplitud de válvula ileocecal (flecha roja) y cambios inflamatorios en ciego, con imágenes de pseudopólipos y signo del peine en asas ileales (Flecha azul) (ingurgitación de vasa recta) y dilatación del íleon (flecha amarilla)



Del Tratamiento: (Cuadro 1)

5- Aminosalicilatos (5-ASA). La sulfapiridina y mesalazina en distintas formulaciones y dosis han sido usadas por muchos años. Pero sin duda han sido subtratados muchos pacientes y utilizados en casos donde no están indicados. Estos medicamentos son útiles para inducción y mantenimiento de la remisión en colitis ulcerosa leve o moderada y de muy poca o dudosa utilidad en EC de colon. Para que sean efectivas no deben usarse

dosis menores de 4 gr día en las crisis y de 2 gr en el mantenimiento y de preferencia en una dosis diaria para mejorar la adherencia y efectividad.. En colitis distales también está demostrado que la mesalazina tópica ya sea en supositorios, enemas o espumas es más efectiva que la terapia oral y si esta falla se pueden asociar oral a la terapia tópica. Debemos motivar a nuestros pacientes al uso de la terapia tópica más efectiva y con menos efectos colaterales que en etapas de mantenimiento puede ser utilizadas 3 veces por semana..

Cuadro 1. Del Tratamiento:



5- Aminosalicilatos (5-ASA). La sulfapiridina y mesalazina en distintas formulaciones y dosis han sido usadas por muchos años. Pero sin duda han sido subtratados muchos pacientes y utilizados en casos donde

no están indicados. Estos medicamentos son útiles para inducción y mantenimiento de la remisión en colitis ulcerosa leve o moderada y de muy poca o dudosa utilidad en EC de colon. Para que sean efectivas no deben usarse

dosis menores de 4 gr día en las crisis y de 2 gr en el mantenimiento y de preferencia en una dosis diaria para mejorar la adherencia y efectividad⁷. En colitis distales también está demostrado que la mesalazina tópica ya sea en supositorios, enemas o espumas es más efectiva que la terapia oral y si esta falla se pueden asociar oral a la terapia tópica. Debemos motivar a nuestros pacientes al uso de la terapia tópica más efectiva y con menos efectos colaterales que en etapas de mantenimiento puede ser utilizadas 3 veces por semana⁸.

Corticoesteroides

Con frecuencia pacientes con EII que están recibiendo corticoesteroides en dosis bajas por largos períodos de tiempo o en forma intermitente presentan evidentes signos de síndrome de Cushing secundario. Esta práctica debe ser cambiada, ya que existen muchas terapias actualmente para lograr el mantenimiento de la remisión. Estos pueden ser 5-ASA a dosis altas, tiopurinas, metotrexato y terapia biológica, entre otras, sin exponer al paciente a los riesgos del uso prolongado de esteroides y desprestigiar una útil herramienta para frenar crisis de EII como son los corticoesteroides⁹. Si se van a usar, debe ser en dosis plenas desde el inicio, equivalentes a 1 mg por kg de peso de prednisona, con un máximo de 60 mg/día y si hay respuesta clínica comenzar a disminuir al cabo de 4 semanas, 5 mg cada 5 días hasta suspender en 8 a 12 semanas. Si no hay respuesta en 7 a 10 días o si hay deterioro, considerar corticorresistencia y hospitalizar al paciente para usar esteroides endovenosos como hidrocortisona a dosis de 100 mg cada 8 horas¹⁰. No es recomendable usar corticosteroides como terapia de mantenimiento ya que son inefectivos y con múltiples efectos colaterales. Esto también es válido para budesonide oral en casos de EC ileal o ileocolónica. Con este fármaco se deben usar dosis de 9 mg vía oral con descenso lento en 3 a 6 meses.¹¹

Inmunomoduladores. Tiopurínicos (TP), azatioprina (AZA) y 6-mercaptopurina (6-MP) y el Metotrexato (MTX). El principal error en el uso de TP es sin duda el subtratamiento o uso en dosis bajas insuficientes para lograr el efecto requerido. Lo primero es, sin duda la demora del clínico en usarlos abusando de dosis repetidas de esteroides o volverlos a subir intracrisis. La corticodependencia y corticorresistencia son indicaciones claras para iniciar las TP precozmente ya que su efecto tarda en iniciarse entre 12 a 18 semanas, pero es prolongado y efectivo en el tiempo. La dosis es fundamental para lograr la remisión y vemos todavía con frecuencia, el uso de una dosis estándar de 50 mg día de AZA en muchos gastroenterólogos, conducta que debe ser abandonada. Las dosis recomendadas son de 1,5 mg/kg para 6-MP y de 2,5 a 3 mg/kg para AZA. La toxicidad más importante de estas drogas es la depresión medular, que debe ser monitoreada. En la actualidad existe la posibilidad de medir metabolitos de los TP y también actividad de tiopurilmetiltransferasa (TPMT) para manejar con mayor seguridad estas drogas. Sin embargo nada reemplaza a un hemograma cada 3 meses y más seguidos en período de ajuste de dosis¹². Es claro que los TP no deben suspenderse en el embarazo, porque los riesgos de una reactivación de la enfermedad sobre la madre son mucho mayores que los de su uso¹³.

El MTX es una excelente alternativa frente a la falta de respuesta o intolerancias a los TP y en pacientes mayores, por el menor riesgo de neoplasias. El MTX está totalmente

contraindicado en el embarazo y debe evitarse en mujeres y hombres en edad fértil¹⁴.

Terapia biológica.

Anticuerpos anti-factor de necrosis tumoral alfa (Anti TNF) (Infliximab, adalimumab, certulizumab y golimumab), anticuerpos anti integrinas (natalizumab y vedolizumab anti integrina $\alpha 4 \beta 7$), anti interleuquinas 12-23 (ustekinumab) e inhibidores de las JAK quinasas (Tofacitinib)

. Sin duda, este tipo de terapia ha sido el mayor avance en el tratamiento de las EII en los últimos 20 años. Por lo mismo, probablemente el principal error es su no uso por temor y falta de experiencia del equipo tratante y por otro lado los altos costos implicados y cobertura insuficiente de los sistemas de salud. Es responsabilidad del equipo médico indicar las terapias que nuestros pacientes necesitan, de acuerdo a las guías clínicas actuales y no asumir los riesgos incluso medico legales, por no haber indicado la terapia efectiva para el paciente indicado.

Otro error es indicarlo tardíamente en pacientes con enfermedad fistulosa compleja intra abdominal o enfermedad fibroestenotante, ambos casos son más susceptibles de cirugía que terapia médica. Hay que cuidar de indicar estas terapias en cuadros no tan severos, en que no se ha optimizado suficientemente las otras terapias antes de escalar al uso de Anti TNF, así como esperar demasiado en cuadros inflamatorios muy graves o corticorresistentes^{15,16,17}

Finalmente en relación a los errores a evitar con el uso de medicamentos es importante destacar que el éxito de la terapia de los pacientes con EII, depende de la adecuada valoración de muchos y complejos factores que el médico debe integrar adecuadamente. de modo que estos no sigan repitiéndose.

La constitución de equipos multidisciplinarios para el mejor control y tratamiento de estos pacientes, es sin duda una necesidad para lograr un mejor resultado en los tratamientos de las EII¹⁸.

Otros aspectos relacionados con el tratamiento: no respuesta primaria a los anti TNF

Una proporción importante de pacientes con EII no responden a los fármacos anti TNF. No existe consenso sobre la definición de "no respuesta primaria" o "fallo primario"¹⁹. Con respecto al grado de mejoría con el tratamiento anti TNF, algunos autores consideran no respondedores, a aquellos que no alcanzan la remisión, mientras que en otros estudios se define el fallo primario como la ausencia de mejoría tras el inicio del tratamiento. También son diferentes los criterios en los que puede basarse la evaluación para valorar la respuesta: síntomas clínicos, parámetros analíticos como la PCR o la Calprotectina, o hallazgos endoscópicos. Son variables además los momentos en los que se evalúa la respuesta en los distintos estudios (tras las dos primeras dosis, a las 14 semanas, etc). Debido a esta heterogeneidad en la definición de fallo primario, su incidencia varía ampliamente entre los diversos estudios donde oscila entre el 10 y el 40% en el caso de pacientes que no presentan respuesta y del 50 al 80% si se consideran no respondedores primarios los que no alcanzaron la remisión. Estos porcentajes son más bajos en los estudios poblacionales y más altos en los ensayos clínicos²⁰. Existen pocos datos sobre las causas de la falta de respuesta

primaria al tratamiento anti TNF. En primer lugar, pudiera ser que los síntomas del paciente no se debieran a la presencia de inflamación, sino a otras etiologías, como, el síndrome de intestino corto en algunos pacientes con EC o la malabsorción de sales biliares. En segundo lugar, podría deberse a un problema farmacodinámico; aunque el TNF en general tiene un papel relevante en la EII, la inflamación pudiera estar mediada por otros mecanismos en algunos pacientes en los que, por tanto, el bloqueo del TNF no será eficaz. Otra posibilidad está relacionada con la farmacocinética de los fármacos anti TNF y su relación con la respuesta al tratamiento, aun cuando no se ha observado una clara correlación entre la concentración sérica de los anti TNF y la respuesta a la inducción en EC, pero, los estudios al respecto son limitados²⁰.

En la actualidad, lo más frecuente es plantear la administración de un segundo fármaco anti TNF, pero, un metaanálisis publicado por Gisbert y colaboradores, reportó que esta estrategia induce la remisión en el 30% y resulta menos eficaz que cuando el cambio se realiza por pérdida de respuesta o por intolerancia (45 y 61 % de remisión, respectivamente). En estos pacientes se debe entonces confirmar objetivamente que los síntomas se deben a la presencia de inflamación y plantear otras opciones como el empleo de fármacos biológicos con una diana terapéutica distinta (Vedolizumab o Ustekinumab).

Pérdida de respuesta a los anti TNF.

Hasta el 40% de los respondedores al tratamiento anti TNF pierden respuesta a lo largo del tiempo. Gisbert y Panés

realizaron un metaanálisis para conocer la tasa de aparición de pérdida de respuesta y la eficacia de la intensificación en los pacientes con EC en tratamiento con infliximab²¹. Se incluyeron datos de 16 estudios con un total de 2.236 pacientes. El porcentaje de pérdida de respuesta fue del 37%, con una tasa de incidencia anual del 13% por paciente y año de seguimiento.

A pesar que el Adalimumab es un anticuerpo monoclonal enteramente humano, también se ha descrito con él pérdida de respuesta. En un metaanálisis publicado por Billioub y colaboradores se incluyeron 39 estudios y el porcentaje de pérdida de respuesta fue del 18%, o del 20% expresado en pacientes/año²².

Se han identificado algunos factores asociados a la pérdida de respuesta a los fármacos anti TNF (cuadro 2) como el consumo de tabaco, la historia familiar de EII, la presencia de manifestaciones extraintestinales, el tratamiento episódico, las dosis inadecuadas en la inducción o el fallo previo a otro anti TNF²³. En el caso de pérdida de respuesta al tratamiento tanto la intensificación de la dosis como el cambio a otro fármaco anti TNF han demostrado ser opciones adecuadas. No obstante, el cambio a otro anti TNF limita las posibilidades de tratamiento futuros²⁴, por lo que surge la alternativa válida de usar terapia biológica con un mecanismo diferente como Vedolizumab o Ustekinumab.

Cuadro 2.

Pérdida de respuesta a los Anti TNF	
(Hasta un 40% de pacientes que responden al tto Anti TNF pierden respuesta a lo largo del tiempo)	
✓	Factores asociados a la pérdida de respuesta:
✓	Historia familiar de EII
✓	Tabaquismo
✓	Presencia de manifestaciones extraintestinales.
✓	Tratamiento episódico
✓	Dosis inadecuada en la inducción.
✓	Fallo previo a otro Anti TNF

Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. Am J Gastroenterol 2009; 104(3):760-7.

Infecciones.

Pocos gérmenes pueden causar diarreas prolongadas, así que no se justifica investigar las múltiples etiologías agudas ya que la mayoría son autolimitadas. Se deben considerar y buscar Clostridium difficile, Citomegalovirus, Salmonella, Shigela, Yersinia, Giardias, Cryptosporidium y Entamoeba histolytica que pueden simular EII. Ante la ausencia de mejoría o presencia de recaídas debemos siempre pensar en la posibilidad de algún proceso infeccioso que esté entorpeciendo la evolución del paciente, abriendo el abanico del diagnóstico diferencial.

Amibiasis.

La amebiasis es un diagnóstico diferencial importante en áreas donde ésta es prevalente ya que puede simular el cuadro clínico de una enfermedad inflamatoria intestinal,

principalmente colitis ulcerosa, así como puede también coexistir y entorpecer la evolución de los pacientes. El uso de inmunosupresión por EII pudiera precipitar enfermedad fulminante o diseminación de infección en individuos con amebiasis

Úlceras discretas en colon, a predominio de ciego y rectosigmoides alternas con mucosa sana deben hacer pensar en amebiasis (Imagen 4, 5), mientras que la presencia de cambios mucosos alrededor de las úlceras es sugestivo de CU. En la histología, el material necrótico mezclado con mucina, exudado proteináceo y úlceras del revestimiento del coágulo, cambios epiteliales superficiales significativos como acortamiento, inflamación crónica leve que se extiende hacia la mucosa profunda y leve alteración arquitectónica son características de la amebiasis. En los países donde la amebiasis es altamente prevalente, los casos con alteración leve de la arquitectura de la mucosa

e inflamación crónica leve que se extienden hacia la mucosa profunda en ausencia de otras características de la EII deben analizarse exhaustivamente para detectar trofozoítos amebianos, especialmente si también hay

ulceración. Los trofozoítos amebianos se localizan con mayor frecuencia dentro del material necrótico, la mucina, el material proteínico y las úlceras del revestimiento de los coágulos de sangre²⁵.

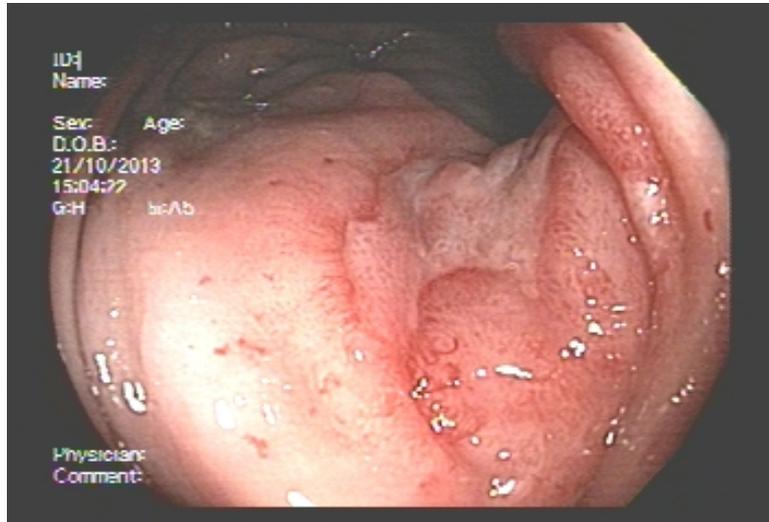


Imagen 4. Mucosa de recto con úlceras profunda rodeada de mucosa sana con biopsia que muestra que muestra invasión tisular por trofozoítos amebianos, tinción H y E. Se plantea como diagnóstico diferencial Enfermedad de Crohn

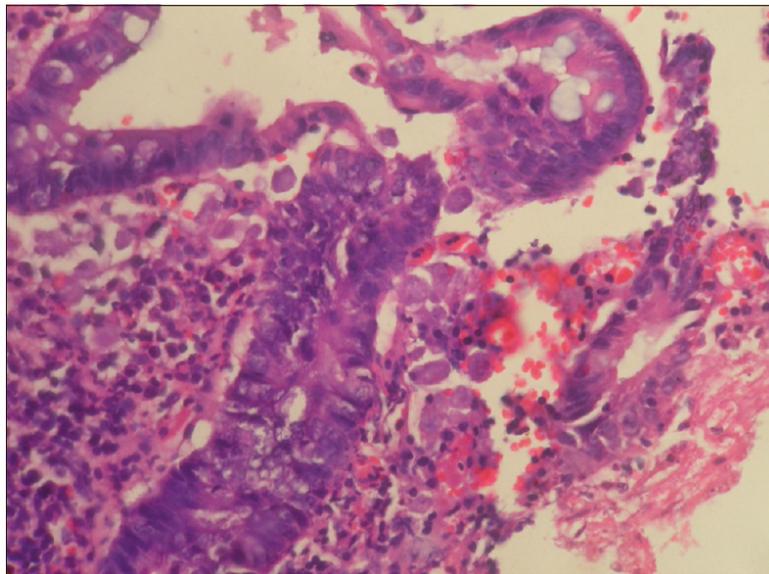


Imagen 4. Mucosa de recto con úlceras profunda rodeada de mucosa sana con biopsia que muestra que muestra invasión tisular por trofozoítos amebianos, tinción H y E. Se plantea como diagnóstico diferencial Enfermedad de Crohn

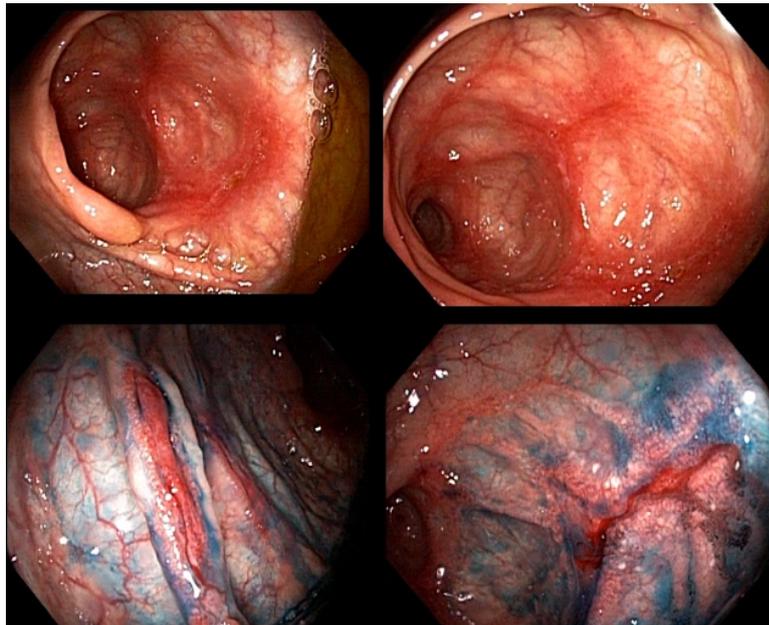


Imagen 5. Paciente con síndrome diarreico y úlcera que ocupa 1/3 de la circunferencia, con patrón vascular conservado. La imagen endoscópica pudiera sugerir E. Crohn. La biopsia reportó amibiasis

Citomegalovirus.

En la enfermedad inflamatoria intestinal el citomegalovirus (CMV) tiene un papel cada vez más reconocido. Entre 20 a 60% de los pacientes requiere inmunosupresión a largo plazo²⁶, convirtiéndolos en un blanco de reactivación viral, especialmente en el tracto digestivo, lugar donde se centra el fenómeno inflamatorio, con activación de células inmunológicas que son reservorio de CMV²⁷. En contexto de EII el CMV se puede manifestar como una primoinfección sin compromiso enteral (mononucleosis) o como una reactivación viral en la mucosa intestinal, la que se manifiesta como una crisis de EII con o sin síntomas sistémicos. Cuando existen síntomas sistémicos habitualmente las crisis han sido refractarias a tratamiento inmunosupresor y tienen peor pronóstico^{27,28}. A pesar que la observación clínica y la evidencia fisiopatológica avala el papel del virus en crisis de EII, los estudios de prevalencia de reactivación viral son confusos. Estudios retrospectivos basados en registros hospitalarios establecen prevalencias de 0,53 a 3,4%²⁹, sin embargo, estudios prospectivos informan prevalencias de hasta 36% en pacientes corticorrefractarios^{30,31,32}. Las razones que explican estas diferencias son múltiples, siendo las principales razones el diseño del estudio, las técnicas diagnósticas utilizadas y las poblaciones objetivo.

Existe evidencia que la reactivación de CMV tiene un papel en la evolución de los pacientes con EII, sin embargo, en la actualidad no existen guías que orienten respecto del momento y examen más apropiados para su la búsqueda. La pesquisa de CMV debiese ser focalizada en crisis grave, corticorrefractaria y con una hospitalización mayor a 3 días realizando en forma no sistematizada antigenemia o biopsias endoscópicas. En la actualidad el diagnóstico se realiza mediante la suma de elementos clínicos, de laboratorio e histología, ya que no existe un "estándar de

oro" bien definido. Los exámenes diagnósticos disponibles son la serología, la antigenemia, la reacción de polimerasa en cadena (polymerase chain reaction - PCR), el cultivo y la histología; sin embargo, la sensibilidad y especificidad de cada uno es variable, con puntos de corte no bien establecidos, por lo que no existe consenso de cuál herramienta es la adecuada.

Clostridioides difficile (antes Clostridium difficile)

De acuerdo a la declaración 7J del Consenso de Infecciones Oportunistas de la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO) publicado en el 2014, se recomienda la detección de *C. difficile* en las crisis del paciente con enfermedad colónica [EL3]. El diagnóstico suele basarse en al menos 2 criterios: por un lado, la detección de la toxina y/o aislamiento de *C. difficile* toxigénico en heces en ausencia de otra causa para la diarrea o la evidencia colonoscópica o histopatológica de colitis pseudomembranosa (imagen 6). La detección rápida de las toxinas A y/o B se lleva a cabo mediante pruebas de inmunoanálisis (IA) como por ejemplo, técnicas inmunocromatográficas basadas en flujo lateral o técnicas de enzimoimmunoanálisis basadas en una lectura final mediante espectrofotometría o quimioluminiscencia. La principal desventaja de estas técnicas es su falta de sensibilidad, con valores del 40-60% cuando se comparan con el cultivo toxigénico. Por el contrario, la especificidad de los IA suele ser superior al 90%.

Una alternativa diagnóstica es la detección de la enzima glutamato deshidrogenasa (GDH), una proteína producida de forma constitutiva y en grandes cantidades por la mayoría de las cepas de *C. difficile*³³. La sensibilidad de su detección es elevada, con valores cercanos al 90% cuando se compara con el cultivo toxigénico; sin embargo, posee una especificidad y un valor predictivo positivo relativamente bajos debido a que detecta tanto cepas productoras como no productoras de toxinas.

Imagen 6. Pseudomembranas en rectosigmoides por infección por Clostridium difficile en paciente con reciente administración de Amoxicilina-Clavulánico



Se han comercializado pruebas de inmunocromatografía para la detección simultánea de antígeno GDH y la toxina A y/o B, cuya principal ventaja es ofrecer ambos resultados al mismo tiempo. También existen pruebas de inmunocromatografía para detectar de forma independiente las toxinas A y B en el mismo ensayo, aunque la sensibilidad global suele ser menor y el hecho de determinarlas por separado tampoco añade valor diagnóstico.

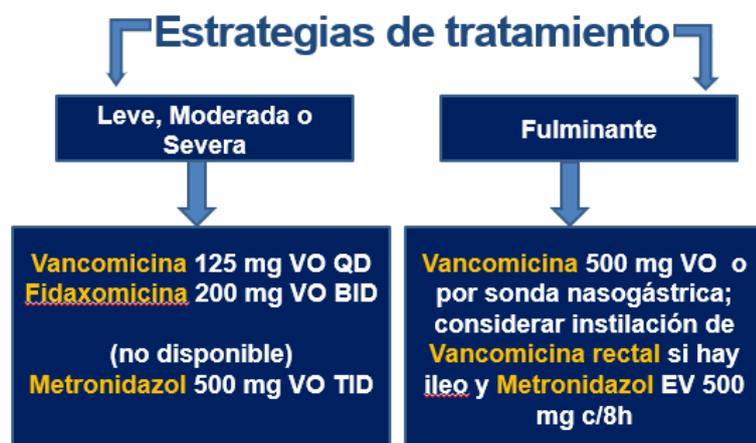
No existe en la actualidad ninguna técnica diagnóstica de infección por *C. difficile* (ICD) que por sí misma, pueda ser lo suficientemente coste-eficaz como para poder ser utilizada para el diagnóstico rápido de la enfermedad.

Los ensayos basados en la amplificación de los genes de las toxinas de *C. difficile* son pruebas bastante rápidas (entre 45min y 3h) que suelen tener como diana el gen de la toxina B (tcdB), aunque algunos detectan el gen de la toxina A (tcdA). Algunos equipos son capaces de detectar además, uno o ambos genes de la toxina binaria e incluso las cepas hipervirulentas del ribotipo 027 aprovechando el hecho de

que poseen mutaciones en el gen represor tcdC10³⁴. Los métodos basados únicamente en la amplificación del gen tcdA pueden detectar algunas cepas A-/B+ que conserven regiones de este gen. La sensibilidad de la mayoría de los métodos moleculares suele ser superior al 90% tanto para los métodos que utilizan PCR a tiempo real como los que realizan amplificación isotérmica, mientras que la especificidad suele alcanzar el 94-99%. Por otra parte, sus valores predictivos positivo y negativo son elevados (80-95 y 95-99%, respectivamente) cuando se comparan con el cultivo toxigénico. Un resultado positivo en un paciente sintomático indica con alta probabilidad que estamos frente a un paciente con ICD, aunque podría tratarse de un paciente portador de *C. difficile* con el gen de la toxina B pero que no es capaz de expresar la toxina (opción muy improbable, ya que en la actualidad existen muy pocas cepas de este tipo) y que tiene diarrea por otra causa, o bien de una mera colonización. Un resultado negativo prácticamente excluye la ICD.

La sugerencia de tratamiento se puede observar en el cuadro 3.

Cuadro 3. Tratamiento Clostridium difficile.



Guh A, Kutty P. Clostridioides difficile infection. Ann Intern Med . 2018 Oct 2;169(7)

Salmonella Sp.

Es una causa importante de diarrea del viajero a lugares donde las condiciones sanitarias son deficientes. Puede contraerse por agua, carne, huevos, productos lácteos y ocasionalmente por vegetales y frutas. La bacteria puede sobrevivir parcialmente la cocción. La mayoría de las especies de Salmonella médicamente importantes son de la especie *S. entérica* (antes conocida como *S. enteritidis*)³⁵ En la actualidad se conoce que hay una gran sobreposición entre la infección por *S. tifoidea* y *no tifoidea*. La infección por *S. no tifoidea* (*S. enteritidis*, *typhimurium*, *muenchen*, *anatum*, *paratyphi* y *give*) se presenta típicamente como gastroenteritis leve, autolimitada, con náuseas, vómitos, fiebre y diarrea acuosa. La tifoidea como fiebre por varios días, dolor abdominal, cefalea y diarrea, al inicio acuosa pero puede evolucionar a sangrado gastrointestinal severo y perforación. Otros acompañantes del cuadro

incluyen rash en el abdomen, leucopenia, delirio y hepatoesplenomegalia. Usualmente esto se resuelve con antibioticoterapia y tratamiento de soporte, pero puede progresar septicemia y muerte, sobre todo en adultos mayores, niños o pacientes inmunosuprimidos.³⁶ La fiebre tifoidea puede afectar cualquier nivel del tracto alimentario, pero preferencialmente lesiona el íleon, apéndice y colon derecho, donde predomina el tejido linfoide. Las paredes del colon se observan engrosadas, con úlceras aftoides y lineales que pueden lesionar todo el espesor de la mucosa y linfadenitis mesentérica supurativa (Imagen 7). En la biopsia, el infiltrado mononuclear es el predominante y los neutrófilos poco prominentes. La distorsión arquitectural es tan severa que puede semejar EII y distinguir entre ambas entidades puede ser un reto. El cultivo es de mucha utilidad sobre todo en casos de sepsis. Las pruebas moleculares para Salmonella están disponibles recientemente.

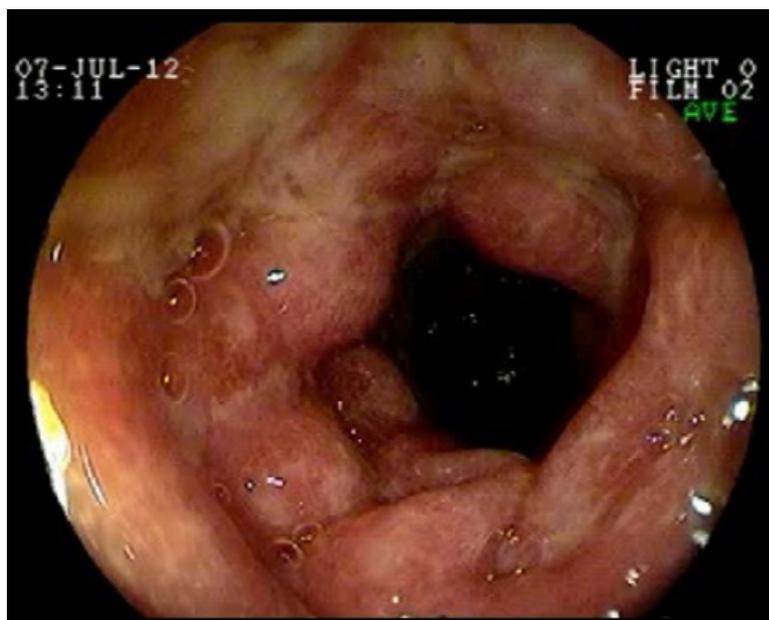


Imagen 7. Visión endoscópica de paciente con *Salmonella*: mucosa edematosa, eritematosa con pérdida de patrón vascular, úlceras superficiales, lesión continua. La imagen semeja colitis ulcerosa. EL diagnóstico se basó en coprocultivo y falta de criterios para enfermedad inflamatoria intestinal en la biopsia.

Shigella Sp.

La Shigella es un bacilo virulento, invasivo que se adquiere por ingesta de agua o alimentos contaminados por heces, aunque también se puede transmitir de persona a persona. Es una de las mayores causas de diarrea infecciosa en todo el mundo: la *S. dysenteriae* es más virulenta y más común en países subdesarrollados, mientras que la *S. sonnei* en los desarrollados. Clínicamente se presenta al inicio como diarrea acuosa que posteriormente se hace sanguinolenta mucoide o purulenta, acompañada de tenesmos. similar a la infección por *Salmonella*, semejando EII. Se describen como complicaciones deshidratación, perforación, megacolon tóxico, artritis reactiva y síndrome hemolítico-urémico. Los grupos más comúnmente afectados son los niños menores de 6 años, desnutridos, pacientes debilitados y hombres que tienen sexo con hombres.³⁷ El colon es el más comúnmente lesionado sobre todo el izquierdo y el recto, a pesar que el íleon puede estar involucrado. Inicialmente la distribución de la colitis es continua, semejando colitis ulcerosa. A medida que se resuelve puede aparecer lesiones en parches. La mucosa se observa hemorrágica con úlceras aftoides similares a EC y pseudomembranas como se observan con *C. difficile*. En la histología se observan neutrófilos y mononucleares con distorsión arquitectural, lo que hace que sea confuso el diagnóstico diferencial con EII. La historia de duración de los síntomas ayuda para hacer el diagnóstico. El coprocultivo puede ser útil, sin embargo pueden ser necesarios repetirlo en múltiples oportunidades dado que la Shigella muere por el prolongado tiempo

de tránsito. Los estudios moleculares actualmente están disponibles.

Yersinia sp.

Es la causa más común de enteritis bacteriana en norte y oeste de Europa y cada vez más frecuente en Norte América. *Yersinia enterocolitica* y *Y. pseudotuberculosis* son las dos especies que pueden causar enfermedad gastrointestinal en humanos transmitidos por aves, pescado, mariscos, productos lácteos, ovejo, cerdo, ganado vacuno y agua. Clínicamente se puede presentar como dolor abdominal, signos y síntomas de abdomen agudo (ileitis, apendicitis, linfadenitis mesentérica) y como diarrea o colitis. Usualmente la infección es autolimitada. Los pacientes inmunocomprometidos y con sobrecarga de hierro están en serio riesgo de enfermedad severa. La lesión más importante se observa en íleon, colon derecho, apéndice, debido a la abundancia de linfocitos presentes allí. Se pueden observar úlceras aftosas y/o lineales, con masa inflamatoria palpable que tienen como centro las placas de Peyer. Es muy difícil hacer el diagnóstico diferencial con EC por histología y por endoscopia, dado que se puede observar mucosa empedrada, con engrosamiento de la grasa y cambios histológicos de cronicidad incluyendo distorsión de criptas, engrosamiento de la muscular de la mucosa, granulomas epitelioides, agregados linfoides transmurales, células gigantes, ulceración de la mucosa, distorsión arquitectural, y fibrosis mural, semejando EC.³⁸

En el cuadro 4 se pueden observar diferentes infecciones bacterianas transmitidas por alimentos.

Cuadro 4. Infecciones gastrointestinales asociadas con grupos de alimentos y animales específicos³⁵

Leche no pasteurizada	Mariscos	Carne	Agua	Perros gatos	Hamsters	Tortugas
Salmonella	Vibrio sp	Salmonella	Giardia	Campylobacter	Campylobacter	Aeromonas
Campylobacter	Hepatitis A	Campylobacter	Campylobacter	Salmonella	Salmonella	Campylobacter
Brucella	Norwalk virus	Yersinia	Salmonella	Yersinia		Salmonella
E. coli	Rotavirus		Yersinia	Criptosporidium		Yersinia
Listeria	Salmonella		Campylobacter	Giardia		
Yersinia	Shigela					

Sobreposición con Síndrome de Intestino Irritable:

La naturaleza y las implicaciones clínicas de los síntomas del síndrome del intestino irritable (SII) en pacientes con EII que están en aparente remisión han generado un debate considerable. Si bien, por un lado, estos síntomas satisfacen los criterios de Roma IV para el SII, estudios recientes han demostrado que muchos de estos pacientes presentan cambios inflamatorios sutiles. ¿Son estos síntomas "verdaderos" SII superpuestos a la EII, o una forma activa pero subclínica de EII? Eamoon Quigley y Vladimir Stanicic en su artículo "The overlap between IBS and IBD – what is it and what does it mean?" proponen un modelo unificador para explicar y conciliar el conocimiento actual sobre este tema, que pudiera proporcionar un marco conceptual para comprender la naturaleza de estos síntomas y apuntar hacia estrategias de gestión efectivas. Proponen que los síntomas del SII en pacientes con EII que se encuentran en remisión se denominen **síndrome de intestino inflamado irritable** con el fin de enfatizar su presentación y etiología únicas y para distinguirlos del SII y la EII³⁹.

Algunos de los síntomas del SII son similares a los que tienen los pacientes con EII, lo que puede dificultar o demorar el diagnóstico. La utilización de marcadores de inflamación en heces, como la calprotectina fecal, puede resultar de ayuda para discriminar entre ambas enfermedades. La posible conexión entre SII y EII se puede sustentar en 5 puntos: en primer lugar, ambas enfermedades presentan síntomas semejantes; en segundo lugar, con frecuencia los síntomas se solapan en un mismo paciente; en tercer lugar, tienen una agregación familiar común; en cuarto lugar, participan de ciertos factores predisponentes comunes, como el antecedente de una gastroenteritis aguda, y en quinto lugar y fundamental, se demuestran signos microinflamatorios en el intestino de enfermos con SII. Con respecto a este último punto, se ha demostrado un aumento de las células inflamatorias en la mucosa intestinal de pacientes con SII y más concretamente, se ha constatado un aumento de mastocitos en yeyuno y colon y de linfocitos intraepiteliales de tipo CD3 y CD25 en colon. Además, se ha observado un aumento de los mastocitos activados en la proximidad de las terminaciones nerviosas en pacientes con SII, hallazgo que se ha correlacionado con la intensidad de los síntomas tanto intestinales (dolor abdominal) como incluso psicológicos (depresión y fatiga). Un buen modelo de microinflamación es el SII postinfeccioso, ya que se puede conocer el momento de aparición del proceso infeccioso. En los pacientes con SII postinfeccioso se ha demostrado inicialmente un aumento de los linfocitos intraepiteliales y de las células enterocromafines que aparentemente se atenúa con el tiempo, de manera que, pese a la persistencia de los síntomas de SII, se ha observado que al cabo de 3 años no se detectan diferencias en el número de células inflamatorias entre los pacientes con SII y los controles. Entre los diversos

factores que pueden favorecer el desarrollo del SII en estos pacientes, están 2 mecanismos dependientes del huésped los que tienen más implicaciones en la fisiopatología del SII: el polimorfismo de los genes que codifican las citocinas proinflamatorias o antiinflamatorias y los factores psicológicos, como ansiedad, depresión, somatización y neuroticismo en el momento de la infección aguda. Por todo lo anteriormente comentado, es probable que haya algo más que una mera coincidencia de síntomas entre el SII y la EII. Quizás estamos ante manifestaciones distintas de un amplio espectro de inflamación en el colon⁴⁰.

Pacientes con EII en remisión clínica aparente que presente síntomas tipo SII actualmente plantean un dilema diagnóstico y terapéutico para su tratamiento. Aunque todavía no está respaldado por ensayos terapéuticos, parece razonable iniciar la evaluación de estos pacientes midiendo el nivel de calprotectina en una muestra fecal. Si esto se encuentra claramente en un rango asociado con la inflamación activa, otras evaluaciones de la actividad de la EII y la terapia antiinflamatoria apropiada debe ser iniciado. Ensayos controlados aleatorizados que respaldan este enfoque son necesarios. Si el nivel de la calprotectina se encuentra dentro del rango normal, el clínico puede iniciar una terapia sintomática basado en la sintomatología. Por ahora la naturaleza precisa de esta última población de pacientes; superposición de SII, actividad EII indetectable o alguna entidad intermedia (IIBS), es desconocida, pero dada su prevalencia, merece una concertación esfuerzo en muchos frentes⁴¹.

Adherencia al tratamiento:

Uno de los elementos más importantes a descartar cuando estamos frente a una recaída, evolución desfavorable o falla de respuesta es la adherencia o cumplimiento estricto del tratamiento y recomendaciones generales sobre estilo de vida como hábitos alimentarios, y manejo del estrés u otras alteraciones psicológicas. No podemos conseguir esa remisión profunda que buscamos, si no hay una muy buena adherencia. En este aspecto, dentro del Equipo Multidisciplinario EII que debemos constituir en todos nuestros países latinoamericanos, es de suma relevancia el papel de la enfermera con su trabajo educativo, holístico, de control y seguimiento, recordándoles con frecuencia la necesidad de no interrumpir tratamiento por mejoría, cumplir las dosis indicadas correctamente y durante el tiempo recomendado.

En resumen: el diagnóstico de la causa de la falta de mejoría de los síntomas de un paciente con enfermedad inflamatoria intestinal es amplio, teniendo que revisar los medicamentos que recibe (incremento de dosis, necesidad de cambio o combinación de terapia, adherencia al tratamiento) e infecciones concomitantes, comunes o no en nuestro medio.

Referencias.

- 1) Silverberg MS, Daly MJ, Moskowitz DN, et al. Diagnostic misclassification reduces the ability to detect linkage in inflammatory bowel disease genetic studies. *Gut* 2001;49: 773-6.
- 2) Bayless TM, Harris ML. Inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Med Clin N Am* 1990; 74: 21-8
- 3) Goldtein F, Dimarino AJ. Diarrhea as a side effect of mesalamine treatment for inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2000; 31: 60-62.
- 4) Annesea V, Daperno M, Rutter M, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7 (12): 982-1018).
- 5) De Melo SW, Di Palma. The role of capsule endoscopy in evaluating inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 2012 jun; 41(2); 15: 315-323.
- 6) Estay C, Simian D, Lubascher J, et al. Ionizing radiation exposure in patients with inflammatory bowel disease: are we overexposing our patients?. *J Dig Dis* 2015 Feb; 16 (2): 83-9.
- 7) Perrotta C, Pellgrino P, Moroni E, et al. Five-aminosalicylic Acid. An update for the reappraisal of an old drug. *Gastroenterol Res Pract* 2015;45: 456
- 8) Ordás L, Eckmann L, Talamini M, Baumgart DC, Sandborn WJ. Ulcerative colitis. *Lancet* 2012; 380: 1606-19).
- 9) Meyer L, Simian D, Lubascher J, et al. Adverse events associated with the treatment of inflammatory bowel disease. *Rev. Med.Chile* 2015; 143 (1): 7-13
- 10) Present DH. How to do without steroids in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6(1): 48-57
- 11) Kuenzig ME, Rezaie A, Seow CH, et al. Budesonide for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 21 (8): CD002913
- 12) Yarur A, Abreu M, Deshpande A, Kerman D, Sussman D. Therapeutic drug monitoring in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2014 Apr 7; 20(13): 3475-84.
- 13) Van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, et al. The Second European Evidenced-Based Consensus on Reproduction and Pregnancy in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Nov 26; 1-18
- 14) Vaysse T, Carbonell F. Methotrexate in IBD: the return of the prodigal son. *J Crohns Colitis* 2015 Apr; 9(4): 303-4
- 15) Amiot A, Peyrin-Biroulet L. Current, new and future biological agents on the horizon for the treatment of inflammatory bowel diseases. *Therap Adv Gastroenterol*. 2015 Mar; 8(2): 66-82
- 16) Actis GC, Pellicano R, Rosina F. Inflammatory bowel diseases: Current problems and future tasks. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2014 Aug 6; 5(3):169-74.
- 17) Lobatón T, Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Mar; 39(6): 579-94.
- 18) Louis E, Dotan I, Ghosh S, et al. Optimising the Inflammatory Bowel Disease Unit to Improve Quality of Care: Expert Recommendations. *J Crohns Colitis*. 2015 Aug; 9(8): 685-91
- 19) Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD. Evolution in the definition and management of primary nonresponse. *Inflamm Bowel Dis* 2015; 21(1):182-97.
- 20) D'Haens GR, Panaccione R, Higgins PD, et al. The London Position Statement of the World Congress of Gastroenterology on Biological Therapy for IBD with the European Crohn's and Colitis Organization. When to start, when to stop, which drug to choose and how to predict response?. *Am J Gastroenterol* 2011;106(2):199-212.
- 21) Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*.2009; 104(3): 760-7
- 22) Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease. A systematic review. *Am J Gastroenterol*, 2011; 106(4): 674-84
- 23) Chaparro M, Panes J, García V, Domenech F, et al. Long-term durability of response to adalimumab in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18(4):685-90.
- 24) Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Colombel JF, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: current management. *J Crohn's Colitis* 2010,4(1):28-62.
- 25) Singh R, Balekuduru A, Simon EG, Alexander M, Pulimood A. The differentiation of amebic colitis from inflammatory bowel disease on endoscopic mucosal biopsies. *Indian J Pathol Microbiol* 2015;58:427-32.
- 26) Baumgart DC, Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007; 369: 1641-57.
- 27) Papadakis KA, Tung JK, Binder SW, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, et al. Outcome of cytomegalovirus infections in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2137-42.
- 28) Pillet S, Pozzetto B, Jarlot C, Paul S, Roblin X. Management of cytomegalovirus infection in inflammatory bowel diseases. *Dig Liver Dis* 2012; 44: 541-8.
- 29) Vega R, Bertrán X, Menacho M, Domènech E, Moreno de Vega V, Hombrados M, et al. Cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 1053-6.
- 30) Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, Casà A, Pecoraro G, Oliva L, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 773-5.
- 31) Criscuoli V, Casà A, Orlando A, Pecoraro G, Oliva L, Traina M, et al. Severe acute colitis associated with CMV: a prevalence study. *Dig Liver Dis* 2004; 36: 818-20.
- 32) Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, Sakuraba A, Yajima T, Hisamatsu T, et al. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 331-7
- 33) Shetty N, Wren M, Coen P. The role of glutamate dehydrogenase for the detection of *Clostridium difficile* in faecal samples: A meta-analysis *J Hosp Infect* 2011;77:1-6.
- 34) O'Horo JC, Jones A, Sternke M., Harper C., Safdar N.. Molecular techniques for diagnosis of *Clostridium difficile* infection: Systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*; 2012;87:643-651
- 35) Lamps LW. Update on infectious enterocolitides and the diseases that they mimic. *Histopathology* 2015. 66,3-14. DOI: 10.1111/his.12582

- 36) Edwards BH. Salmonella and Shigella species. Clin. Lab Med. 1999;19;469-87.
- 37) Goldsweig CD, Pacheco PA. Infectious colitis excluding *E. coli* 0157:H7 and *C. difficile*. Gastroenterol. Clin. North Am. 2001;30:709-33.
- 38) Lamps LW, Madhusudhan KT, Greenson JK et al. The role of *Y. enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis* in granulomatous appendicitis: a histologic and molecular study. Am J. Surg. Path. 2001; 25: 508-15
- 39) Stanisic V, Quigley E. The overlap between IBS and IBD – what is it and what does it mean?. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology. 2014; 8: 139-45
- 40) Mearin F, Perelló A y Balboa A. Síndrome del intestino irritable y enfermedad inflamatoria intestinal: ¿alguna conexión?. Gastroenterol Hepatol. 2009;32(5):364–372.
- 41) Quigley E. Overlapping irritable bowel syndrome and inflammatory bowel disease: less to this than meets the eye?. Ther Adv Gastroenterol 2016, 9(2) 199–212.