



Enfermedad inflamatoria intestinal



Dr. José Antonio Camacho Assef. Especialista de 2do Grado en Gastroenterología.
Dra. Niurka Porben Cao. Especialista 1er Grado en gastroenterología
Dra. Dailen Quintana Abril. Residente 2do año en Gastroenterología
Hospital General Provincial Docente "Dr. Antonio Luaces Iraola". Ciego de Ávila, Cuba.

II Jornada Científica Nacional de Gastroenterología
GASTROAVILA 2024.

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende principalmente la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) o colitis ulcerosa, la enfermedad de Crohn (EC), la colitis no clasificable o inclasificable (CI) y la colitis indeterminada.

Se caracteriza por ser:

Una enfermedad crónica

Curso clínico impredecible, con períodos de recaída y remisión

Patogenia multifactorial (factores genéticos, inmunológicos, ambientales, microbiota intestinal y la barrera epitelial)

Introducción

EII no clasificada es el término más conveniente para la minoría de los casos donde no puede hacerse un diagnóstico definitivo de CUCI, enfermedad de Crohn u otras causas de colitis; después de que se han tomado en cuenta los antecedentes y manifestaciones clínicas, los hallazgos endoscópicos, la histopatología de múltiples biopsias de la mucosa y la radiología.

Colitis indeterminada este término se ha *restringido por definición*, únicamente a aquellos pacientes en que se efectuó una colectomía y los patólogos aún con la pieza quirúrgica no pueden efectuar un diagnóstico definitivo de EC o CU.

*Segundo Consenso Europeo basado en evidencia sobre el diagnóstico y tratamiento de la colitis ulcerosa crónica idiopática.
Revista de Gastroenterología de México. 2015; 79 (4): 263-289*

*Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal: Primer Consenso Latinoamericano de la Pan American
Crohn's and Colitis Organisation. Revista de Gastroenterología de México. 2017; 82 (1): 46-84*

Acta Gastroenterol Latinoam - Vol 49 - Sup Nº 2 (EII - Septiembre 2019)

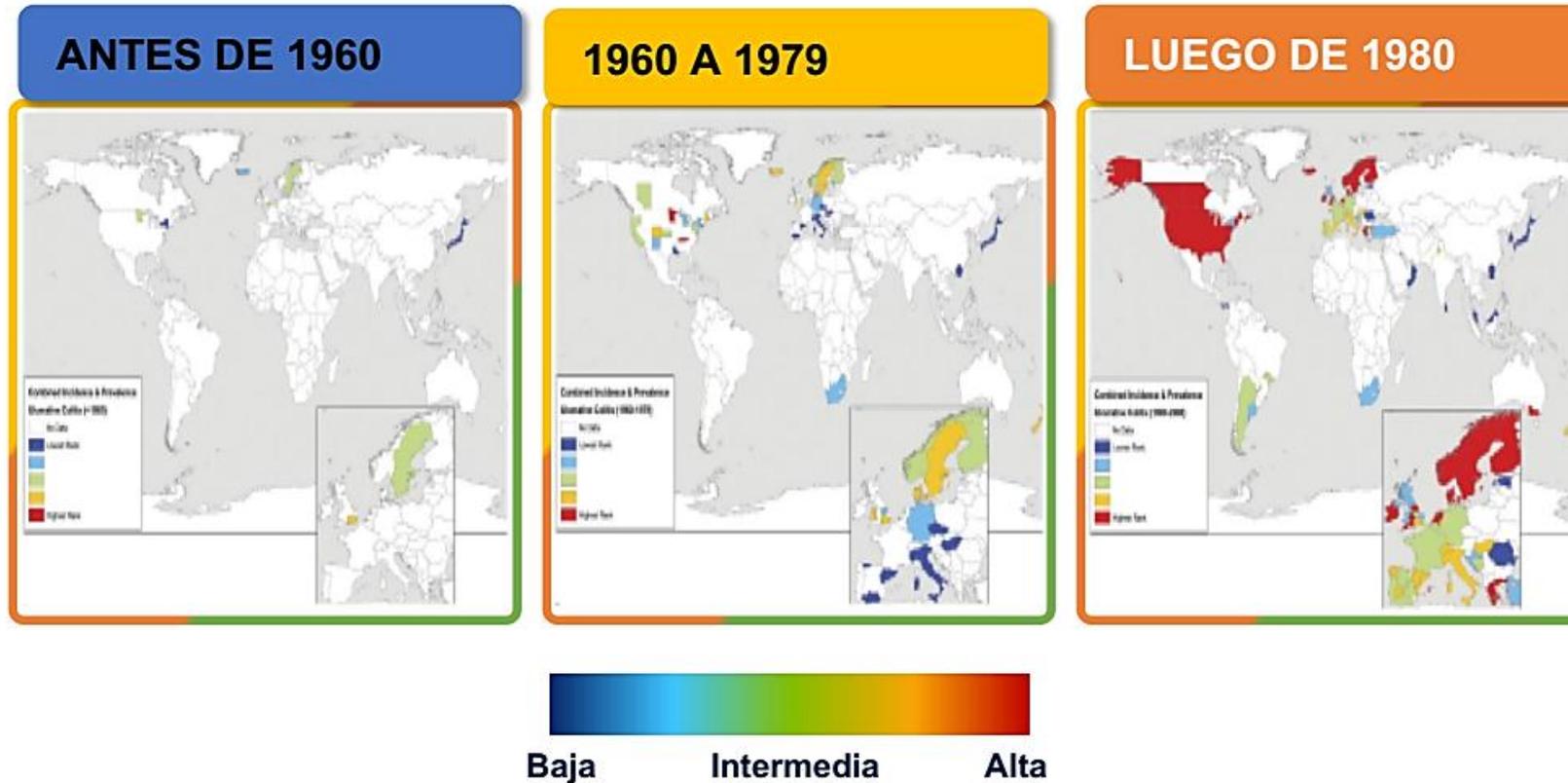
Epidemiología

La incidencia y la prevalencia de CU varían con la ubicación geográfica y el origen étnico.

En los últimos años se ha incrementado a nivel mundial. El norte de Europa, el Reino Unido y América del Norte son las zonas geográficas de mayores tasas.

Históricamente se describió como un padecimiento de países industrializados y nórdicos, sin embargo, en los últimos años se ha notificado su incremento en otras áreas geográficas como América Latina, Australia y Nueva Zelandia y ha emergido en nuevos países industrializados de Asia y Sudamérica, convirtiéndose en una enfermedad global.

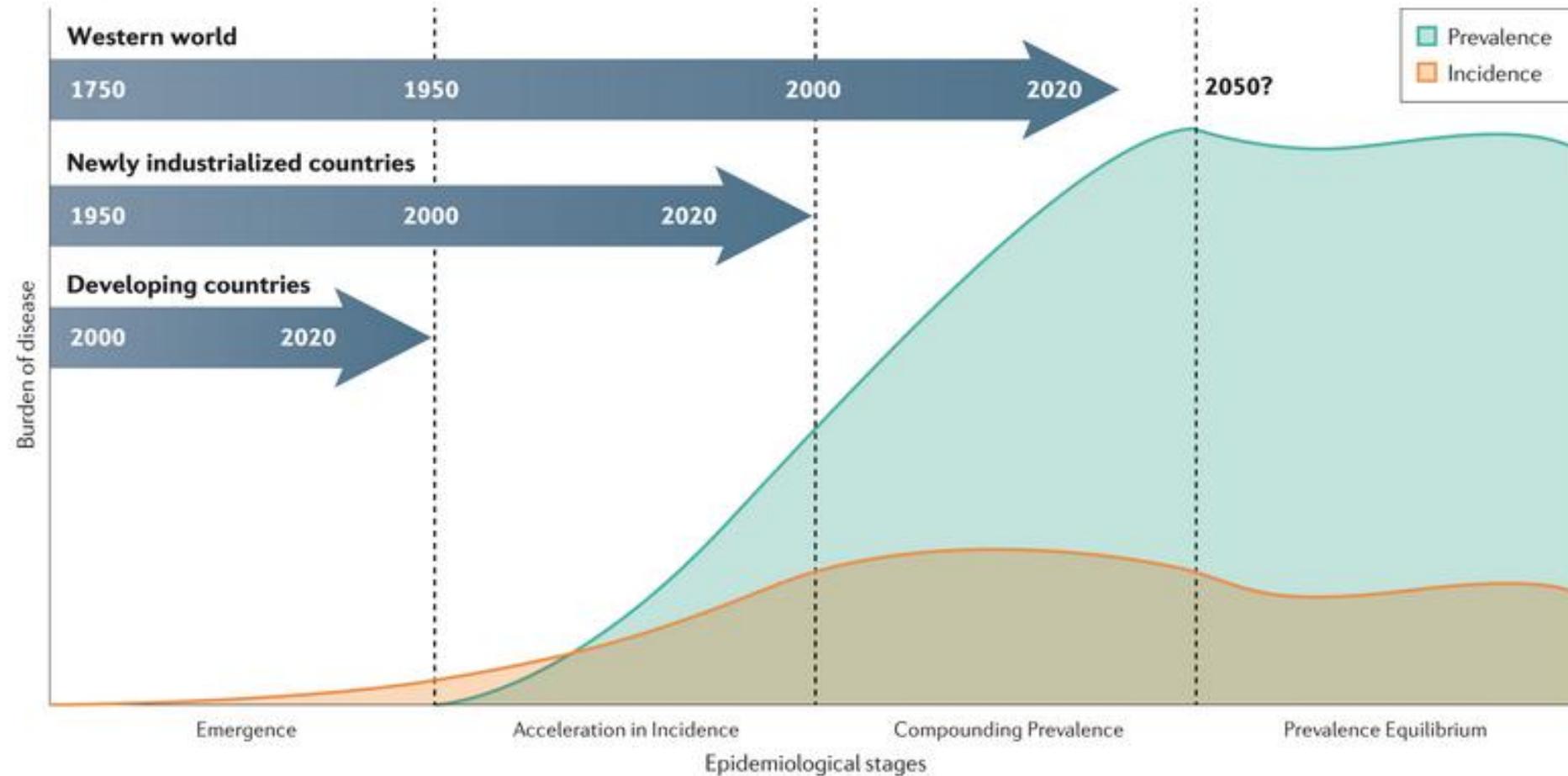
Epidemiología



Adapted from Molodecky NA, et al. *Gastroenterology* 2012;142:46–54.

Se calcula que en 2030 alrededor de una de cada 100 personas tendrá una EII en los países occidentales, y poco después en todo el mundo.

Epidemiología



Cronografía de la enfermedad inflamatoria intestinal. Historia de la enfermedad inflamatoria intestinal en once infografías. Gastroenterol Hepatol. 2020; 43 (7): 362

Epidemiología

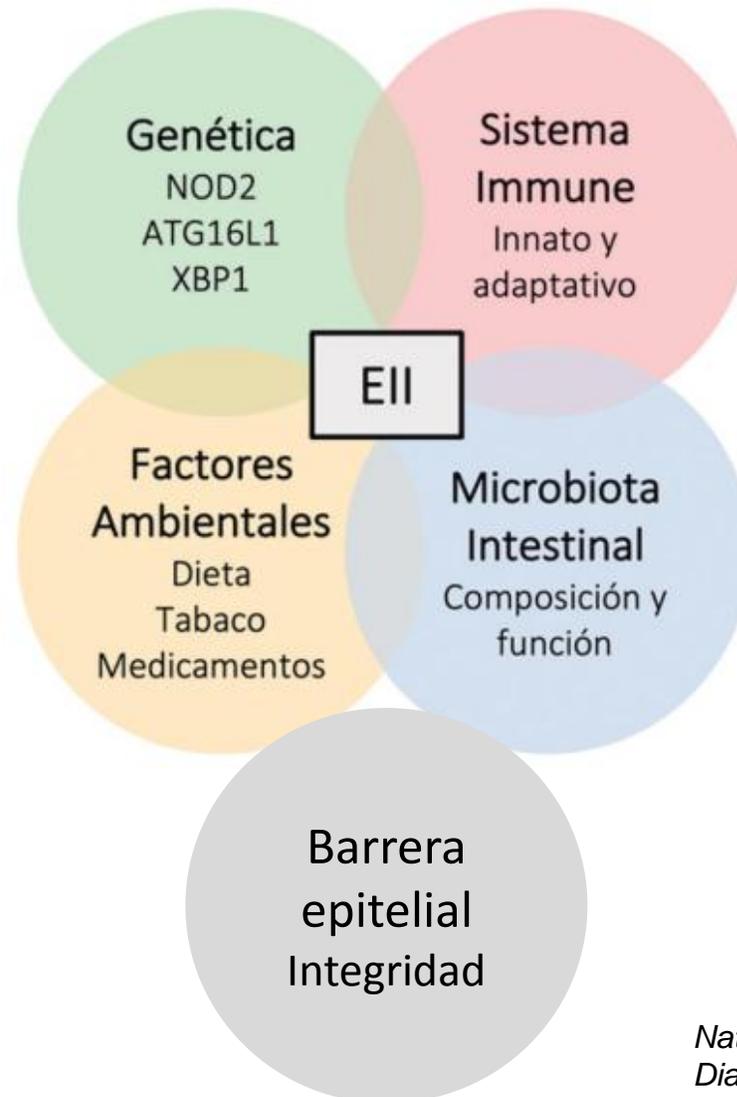
En Cuba existen pocos reportes epidemiológicos de EII.

Año 2002, un estudio multicéntrico pediátrico reveló predominio de la CU (83%) sobre la EC (17%).

Año 2014, Hano y col, reportan un predominio de la EC en adultos en zonas urbanas, con una edad media de diagnóstico de $35,1 \pm 15$ años, sin diferencias en cuanto a su distribución por género.

Año 2016, Hano y col, reportan un predominio de la CU en el sexo femenino, con una media para la edad de $41,1 \pm 14,5$ años.

Patogenia EII: multifactorial



Patogenia EII



5 palabras claves

Predisposición genética

Exposición factores ambientales

Desregulación respuesta inmune

Disbiosis microbiota intestinal

Ruptura barrera epitelial

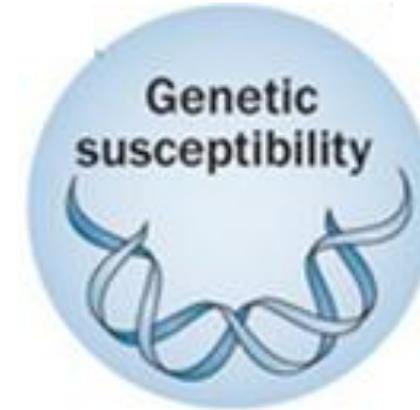
Factores genéticos

Factores genéticos

Mantienen la homeostasis del sistema inmunitario regulando



- La integridad de la barrera epitelial
- El reclutamiento y la diferenciación de células inmunitarias
- La detección microbiana
- La autofagia
- La producción de citocinas
- La diferenciación de subpoblaciones de linfocitos T colaboradores (Th).



Mutaciones

NOD2
ATG16L1
XBP1

Las mutaciones genéticas específicas causan desregulación de la respuesta inmunitaria innata y pérdida de la integridad de la barrera epitelial

Barrera epitelial

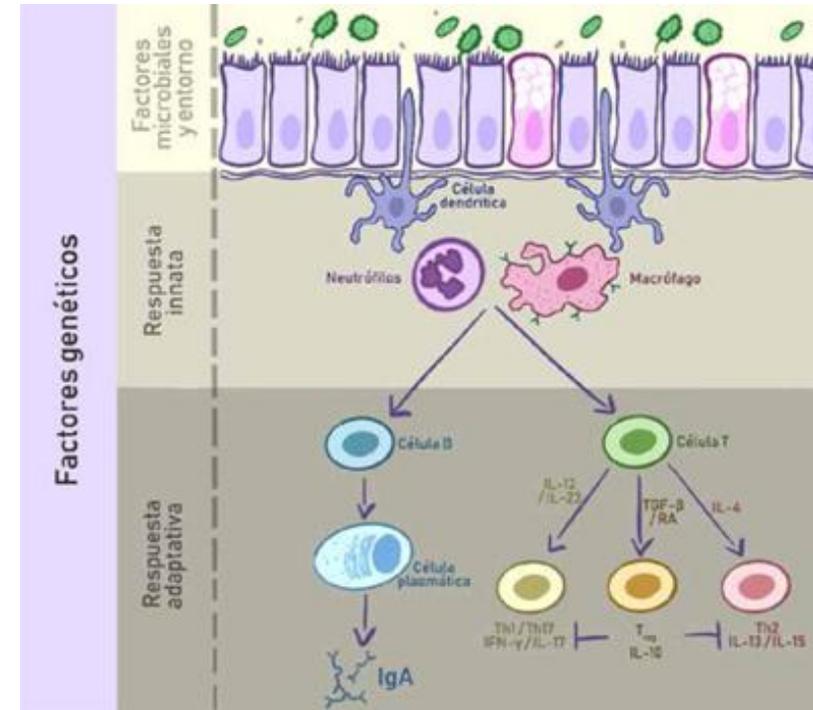
Barrera epitelial

Complejo sistema de defensa
estructural - funcional

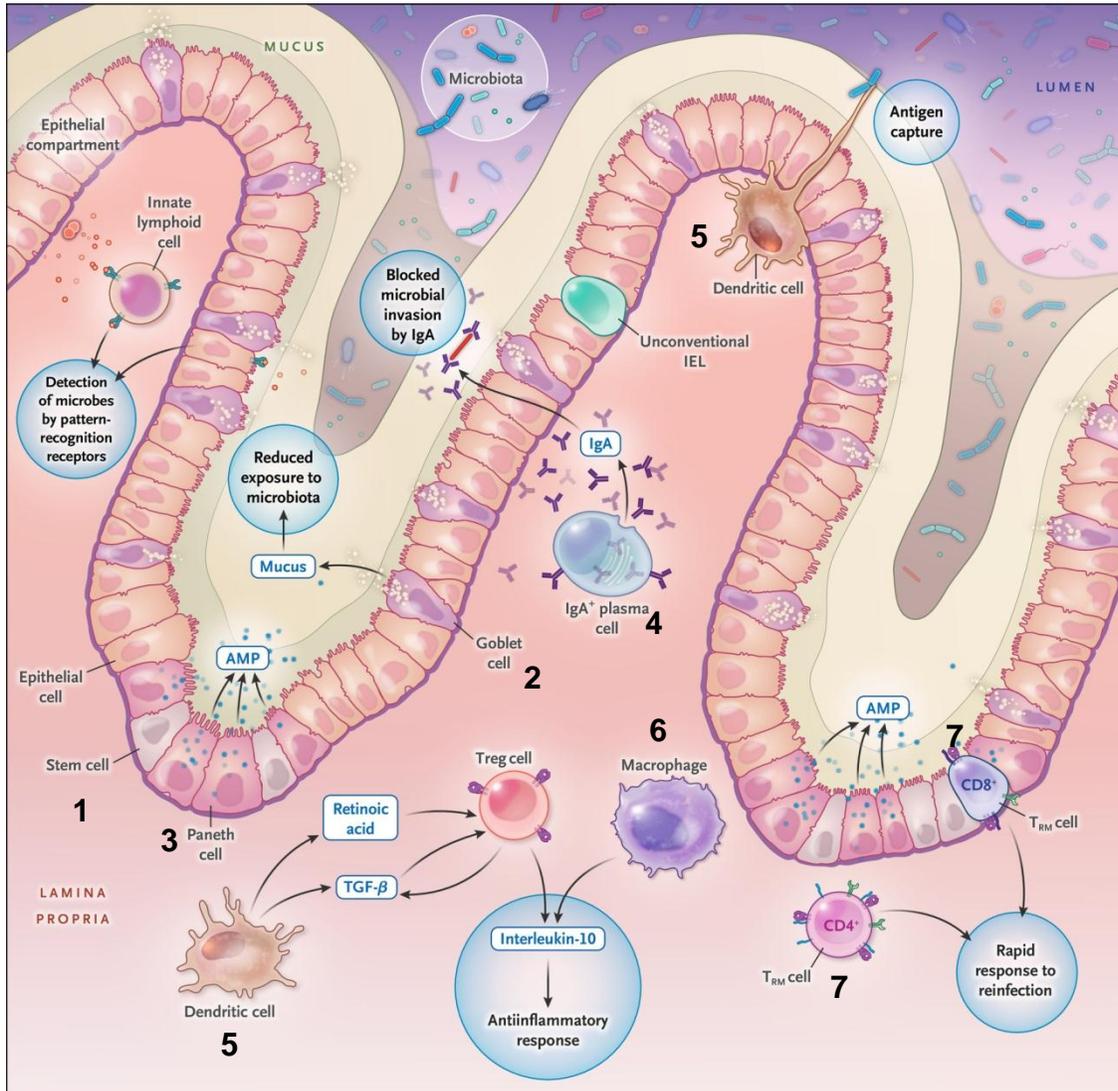


- Permite tolerar antígenos expresados por la microbiota y en los alimentos
- Reconoce y desarrolla respuestas inmunitarias potentes contra microorganismos patógenos.

La integridad de la barrera epitelial es clave en los mecanismos de respuesta inmunitaria a nivel intestinal.



Sistema inmune de la mucosa intestinal en el estado de salud



(1) **Células madre:** en la base de las criptas dan origen a células absortivas y secretoras de la capa epitelial.

(2) **Células caliciformes:** intercaladas entre las células epiteliales, producen una capa de mucus que reduce la exposición de células epiteliales intestinales a la microbiota y antígenos alimentarios.

(3) **Células de Paneth:** producen péptidos antimicrobianos (AMP), como la alfa-defensinas, lisozimas y fosfolipasa A2.

(4) **Células plasmáticas:** sintetizan IgA

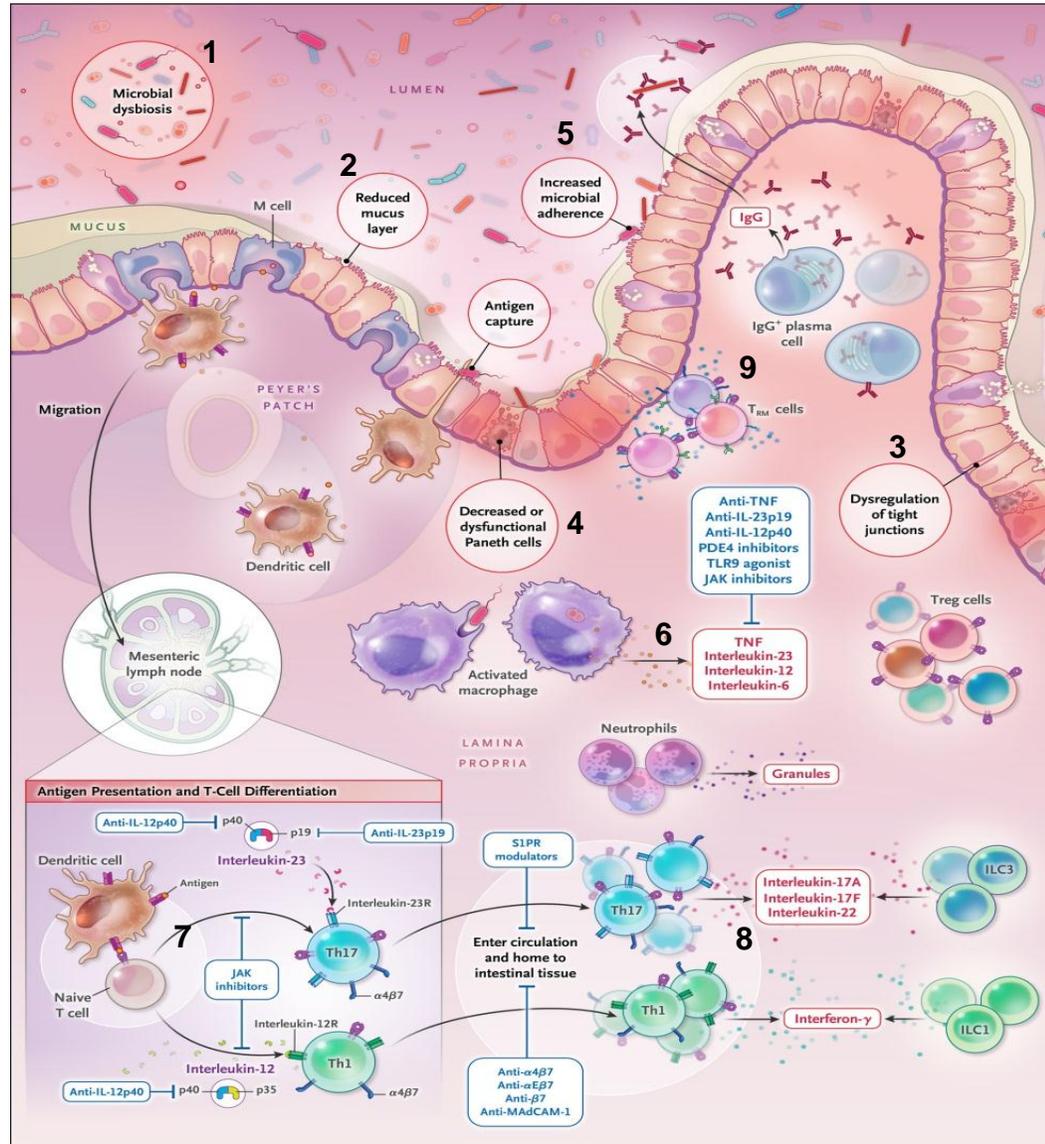
(5) **Células dendríticas:** capturan antígenos directamente, usando procesos membranosos intercalados entre las uniones apretadas de las células epiteliales.

(5) **Células microplegadas:** producen el ácido retinoico y transforman el factor de crecimiento β (TGF- β) para promover la generación de linfocitos T reguladores (T reg), que por su parte producen interleukin-10.

(6) **Macrófagos:** producen cantidades grandes de citoquinas antiinflamatorias interleukin-10.

(7) **Linfocitos CD4 + y CD8:** residen en el compartimento epitelial intestinal y lámina propia, proporcionando respuestas rápidas contra la nueva infección (memoria inmunológica).

Sistema inmune de la mucosa intestinal en la EII



En la EII ocurren cuatro eventos fundamentales: disbiosis microbiana (1), interrupción de la capa de mucosidad (2), desregulación de uniones intercelulares (3), disfunción de las células de Paneth (4) y aumento de la permeabilidad intestinal, causando un aumento a la exposición bacteriana (5).

Los macrófagos activados producen niveles aumentados de TNF, interleukina-6, interleukin-12, e interleukin-23, promoviendo inflamación (6).

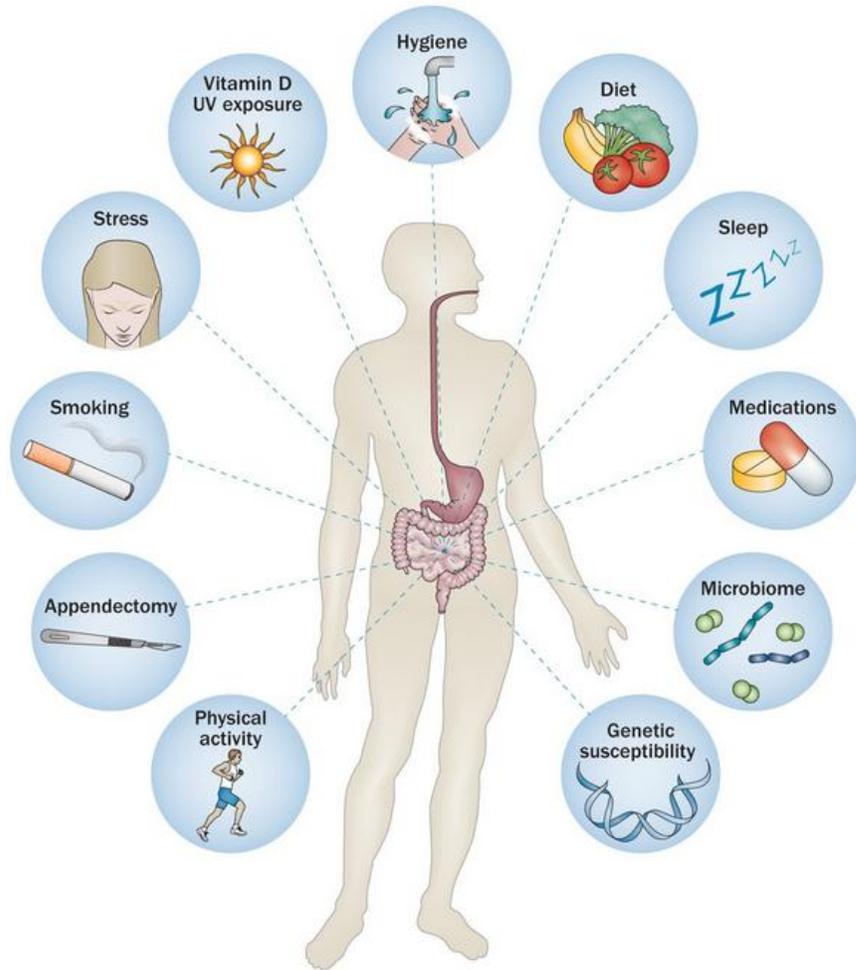
Las células dendríticas (7) presentan los Ag microbianos o alimentarios a los linfocitos T vírgenes de las placas de Peyer y nódulos linfáticos mesentéricos y finalmente se diferencian en linfocitos T efectores, como el T helper 1(Th1) y el T helper 17(Th17).

Th1 y Th17 (8) regulan receptores de quimioquinas e integrinas que les permiten entrar en la circulación sistémica y en el epitelio intestinal, donde realizan funciones inflamatorias, tal como producción de INF- γ por células Th1 y la producción de interleukina-17A, interleukina-17F, e interleukin-22 por las células de Th17.

Las células de T_{RM} (9) en la lámina propia se someten a la activación y extensión, produciendo citoquinas inflamatorias, matando células infectadas, alertando a células innatas, y reclutando células inmunes adicionales.

Los enfoques terapéuticos actuales y en investigación tiene como diana los diferentes pasos de la cascada proinflamatoria.

Factores ambientales y Microbiota intestinal



La microbiota intestinal puede modificarse por ciertos factores ambientales causando disbiosis.

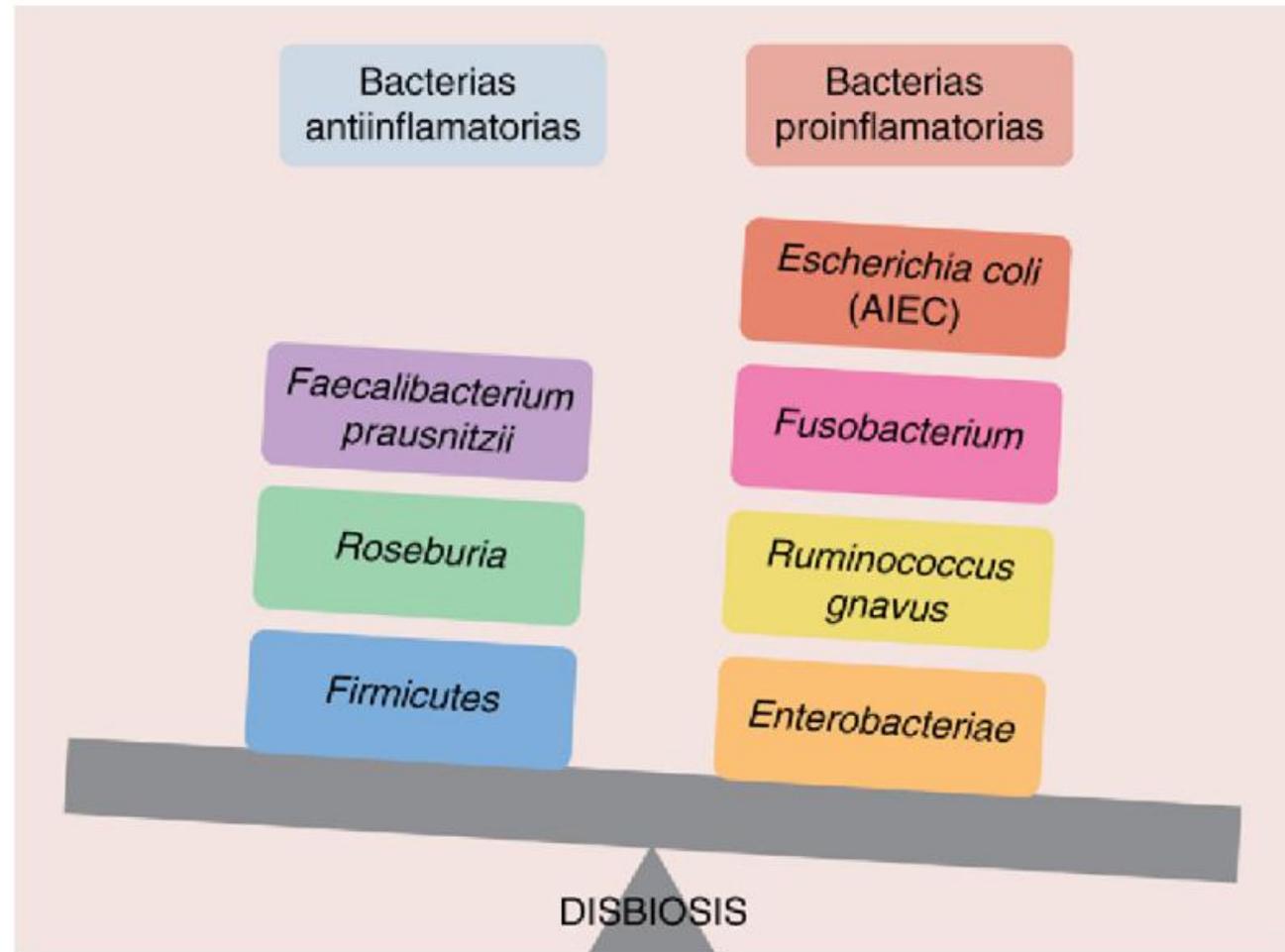
Hablamos de disbiosis cuando hay cambios en la composición, función, distribución y número entre las diferentes especies que forman la microbiota normal.

Entre estos factores ambientales tenemos:

- Dieta rica en grasas animal y carnes rojas.
- Insuficiente ingesta de fibra, como ocurre en la dieta occidental
- Uso de antibióticos.

La disbiosis tiene un papel patogénico fundamental en la EII

Microbiota intestinal



Disbiosis: desequilibrio entre bacterias proinflamatorias y antiinflamatorias

Microbiota intestinal

Bacterias constituyen el componente principal de la microbiota intestinal, mayoritariamente anaerobios en una proporción de hasta 1000 a 1 con respecto a las especies aerobias o anaerobias facultativas. Entre ellas destacan los géneros: Firmicutes y Bacteroidetes (90%), Actinobacteria y Verrucomicrobia.

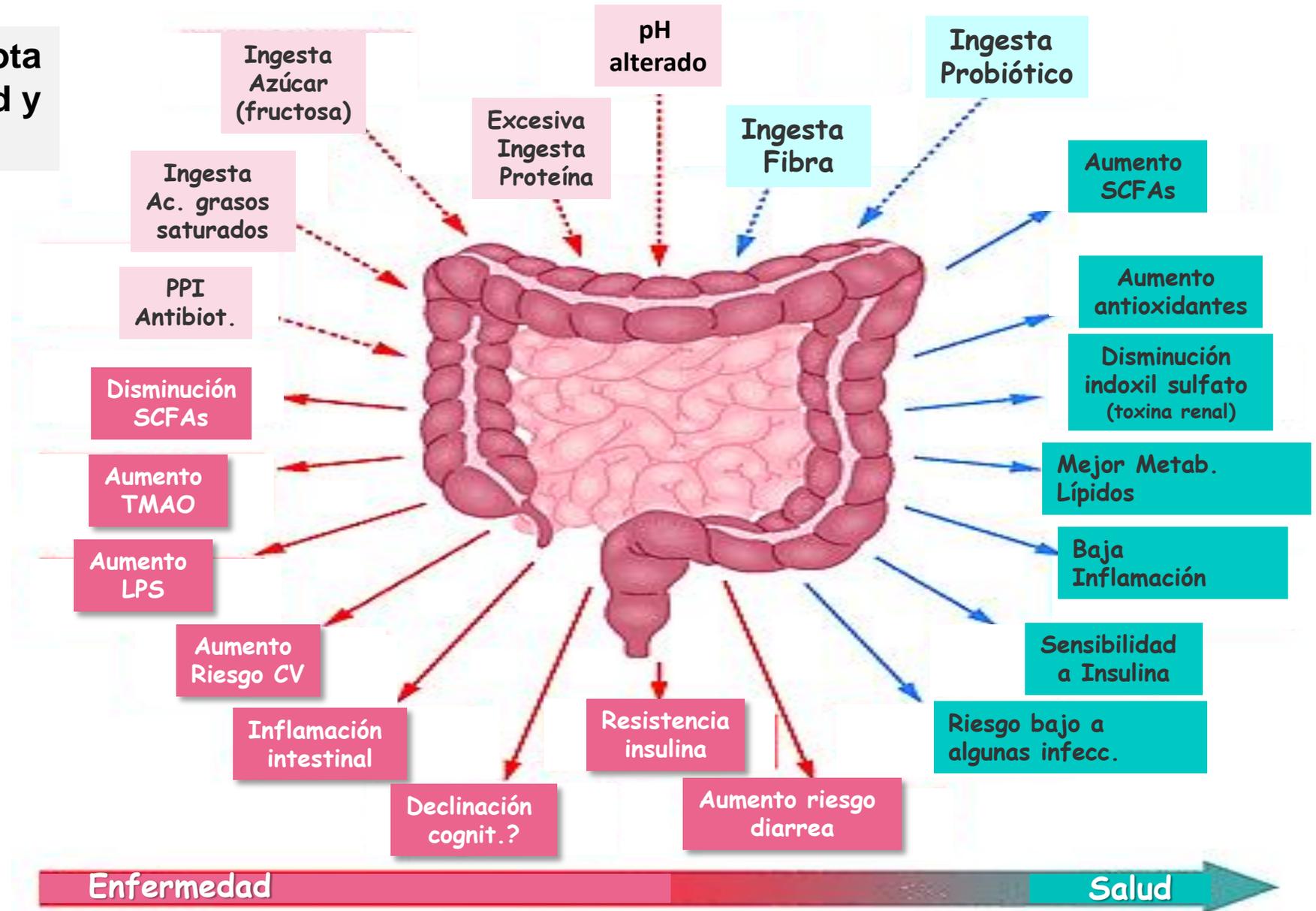
Otras especies poco abundantes pero con funciones fisiológicas importantes son los géneros Faecalibacterium, Lactobacillus y Bifidobacterium.

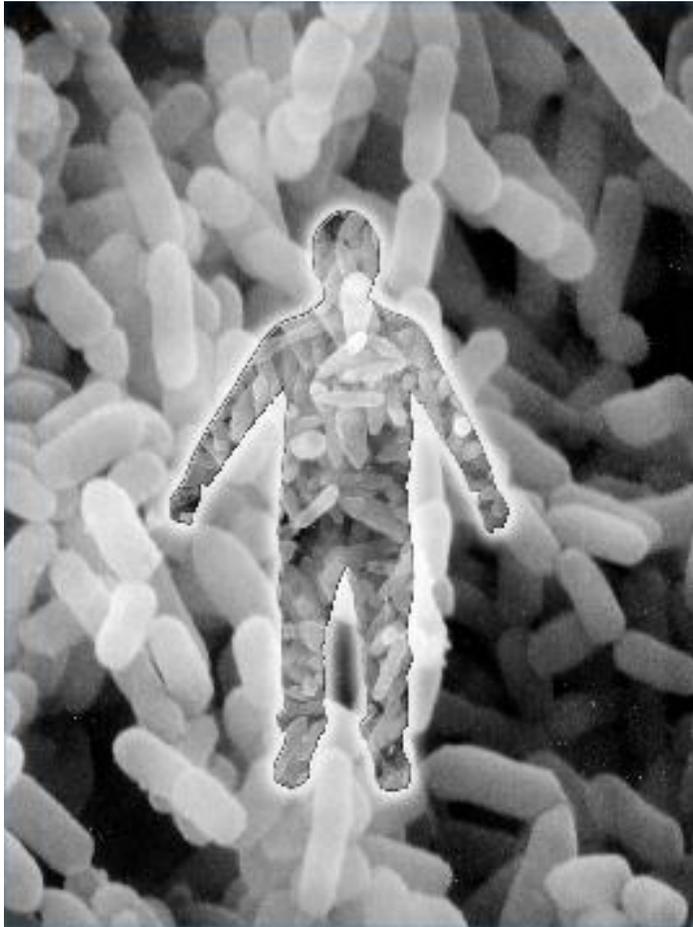
Hongos: componente minoritario, Los géneros más comunes son Saccharomyces, Cándida, y Cladosporium.

Virus: destacan principalmente Caudovirales y Microviridae. La denominada virobiota ejerce un papel fundamental en el mantenimiento de la flora bacteriana y su diversidad.

Parásitos: representada fundamentalmente por la familia de los helmintos. está disminuyendo su prevalencia, especialmente en sociedades desarrolladas.

Rol de la microbiota Intestinal en salud y enfermedad





En resumen, el intestino alberga un órgano especial: la MI, la cual tiene dos funciones fundamentales en relación con las EII

- **HOMEOSTASIS DEL SISTEMA INMUNE**
- **LA INTEGRIDAD DE LA BARRERA INTESTINAL**

“Sus bacterias intestinales comen fibra de los vegetales, si Ud. no las alimenta con fibra, ellas se lo comen a Ud.”.

Líneas de tratamiento relacionadas con la MI

Actualmente en las enfermedades cuya etiopatogenia está relacionada con la microbiota intestinal, se orientan terapias basadas en la modificación de la misma, como son:

- Administración de probióticos y prebióticos
- Medidas higiénico dietéticas
- Trasplante fecal de microbiota (TFM)

Arsenal terapéutico en la EI

	Droga	Indicación	Inducción	Mantenimiento	Dosis y posología
5-ASA	Mesalazina	CU	x	x	3 – 4,8 g/d
	Sulfasalazina	CU/EC	x	x (solo en CU)	3 - 6 g/d
Corticoides	Budesonida	CU/EC	x		9 mg/d
	Prednisona	CU/EC	x		0,75 - 1 mg/kg/d
Inmunosupresores	Azatioprina	CU/EC		x	2 – 2,5 mg/kg/d
	6-Mercaptopurine	CU/EC		x	1 – 1,5 mg/kg/d
	Metotrexato	EC		x	10 - 25 mg/semanal. IM o SC.
Biológicos:					
Anti TNF	Infliximab Infusión	CU/EC	x	x	Dosis: 5 mg/kg Inducción: 0 - 2 - 6 semanas Mantenimiento: C/8 semanas
Anti TNF	Adalimumab Subcutáneo	CU/EC	x	x	Dosis 40 mg Semana 0: 160 mg Semana 2: 80 mg Semana 4: 40 mg Mantenimiento: 40 mg/cada 2 semanas
Anti TNF	Certolizumab Pegol Subcutáneo	EC	x	x	Dosis: 400 mg Inducción: 0 - 2 - 4 semanas Mantenimiento: 400 mg cada 4 semanas
Anti TNF	Golimumab Subcutáneo	CU	x	x	Inducción: 0: 200 mg 2 sem: 100 mg Mantenimiento: > 80 kilos: 100mg c/ 4 semanas. < 80 kilos: 50 mg c/ 4 semanas

Arsenal terapéutico en la EI

Anti Integrina	Vedolizumab Infusión	CU/EC	x	x	Dosis: 300 mg Inducción: 0 - 2 - 6 semanas Mantenimiento: 300 mg cada 8 semanas
Anti Interleukina	Ustekinumab Infusión y subcutánea	CU/EC	x	x	Dosis: aproximadamente 6 mg/kg ≤ 55 kg: 260 mg (2 viales) > 55 kg a ≤ 85 kg: 390 mg (3 viales) > 85 kg: 520 mg (4 viales) 90 mg subcutáneo: 8 semanas después de la dosis intravenosa. Continuar con 90 mg cada 8 o 12 semanas, según criterio médico.
Pequeñas moléculas	Tofacitinib Oral	CU	x	x	Inducción: 10 mg dos veces al día durante 8 semanas. Mantenimiento: 5 mg administrados dos veces al día.

Adaptado de J Torres, *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. Journal of Crohn's and Colitis. 2020; adaptado de Raine T *et al.* ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J. Crohn's Colitis. 2022. IM = intramuscular; SC = subcutáneo.

Punto clave: los tratamientos convencionales, con aminosalicilatos y corticoides, después de varias décadas de su empleo, continúan teniendo valor en la remisión de la enfermedad activa.

5-ASA

Revisiones temáticas

5-ASA: UNA VIEJA MOLÉCULA MUY ACTUAL EN EL TRATAMIENTO DE LA COLITIS ULCEROSA

Formulaciones 5-ASA

Los aminosalicilatos orales deben su nombre a que contienen la estructura química del ácido-aminosalicílico (5-ASA). En 1930 se describe el primero de ellos, la Sulfasalazina, como fármaco de utilidad para el tratamiento de la Artritis Reumatoide. Como ha sucedido con algunos fármacos, la utilidad de los 5-ASA en la CU fue descubierta empíricamente doce años después, en 1942 cuando la Dra. Nana Svart del Instituto Karolinska observó que pacientes diagnosticados de Artritis Reumatoide que también padecían Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) mejoraban de ambas patologías al ser tratados con Sulfasalazina². A partir de ese descubrimiento, se inició una nueva era en el tratamiento de la EII y para 1970 la Sulfasalazina era el fármaco más importante

para mantener la remisión de la CU. La Sulfasalazina está formada por dos moléculas: por un lado 5-ASA (Mesalazina) que es el componente activo con propiedades antiinflamatorias, pobremente absorbida por el colon y eliminada en un alto porcentaje como N-acetil 5-ASA tanto en orina como en heces, y por otro lado la Sulfapiridina que conforma el resto de la molécula, que actúa de transportadora y se excreta en su mayor parte por la orina. Es esta parte de la molécula la responsable de gran parte de los efectos adversos. Una vez ingerida la Sulfasalazina se absorbe parcialmente en yeyuno pasando el resto al colon donde es desdoblada a 5-ASA y Sulfapiridina por bacterias coliformes mediante la enzima azorreductasa lo que genera unos 400mg de Mesalazina por cada 1.000 mg del compuesto original³.

PRINCIPALES FÓRMULAS ORALES DE 5 - ASA

Droga	Marca	Cubierta	Sistema de liberación	Forma de liberación	Sitio de liberación
Mesalazine	5 - ASA	Pentasa	Microgránulos de etilcelulosa	Tiempo dependiente pH poca influencia	Duodeno, yeyuno, íleon y colon
Mesalazine	5 - ASA	Salofalk y Claversal	Eudragit - L	PH \geq 6	Yeyuno medio, íleon y colon
Mesalazine	5 - ASA	Asacol	Eudragit - S	pH \geq 7	íleon y colon
Olsalazine	5 - ASA Dímero	Dipentum	Gelatina	Ligadura azoica Bacterias	Colon
Balsalazine	5 - ASA Molécula inerte	Colazide	Tabletas	Ligadura azoica Bacterias	Colon
Mesalazine MMX™	5 - ASA	Mezavant o Lialda	Gastroresist. MultiMatrix	pH \geq 7 Colon gradual	Colon

Principales fórmulas orales de 5-ASA.

En la tabla se describen la forma farmacéutica, el nombre comercial original, su sistema de liberación y los segmentos del tracto gastrointestinal donde ejerce su acción.

PUNTOS CLAVES

Los aminosalicilatos a día de hoy, continúan siendo un grupo de medicamentos de alto impacto en el tratamiento de la CU. Está demostrado que, utilizando dosis superior a 3 gr/d y combinando tratamiento oral y tópico (supositorios, espumas, enemas), se logra una mayor eficacia en la inducción de la remisión clínica y endoscópica

Las formulaciones, Sulfazalazina y 5-ASA son igualmente eficaces para alcanzar la remisión clínica, según demuestra la evidencia científica acumulada.

La tasa de eventos adversos es menor cuando se toma 5-ASA, sin embargo, el costo de la Sulfazalazina es menor, lo que motiva su consumo en sectores sociales de menos ingresos.

Está demostrado que dosis superiores a 3 gr/d de 5-ASA o la combinación oral y rectal ofrecen la mayor eficacia en el mantenimiento de la remisión.

Es muy importante lograr una adecuada adherencia al tratamiento (dosis única) para alcanzar el objetivo propuesto.

Estrategia para desescalar tratamiento con 5-ASA

