

Calidad en el manejo de enfermedad inflamatoria intestinal

Quality management of Inflammatory Bowel Disease

Fabián Juliao Baños, MD.¹

¹ Jefe Sección de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Coordinador Consulta de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia. Profesor Universidad de Antioquia y Pontificia Universidad Bolivariana. Medellín.

Fecha recibido: 13-04-11
Fecha aceptado: 02-08-11

Resumen

El manejo de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), tanto para colitis ulcerativa como para enfermedad de Crohn es variable en los diferentes centros a nivel mundial. Reconocer variación en el manejo, es el paso inicial para mejorar la calidad en la atención de individuos con EII. Esto se ve reflejado en la sobreutilización, subutilización o mala utilización de los servicios médicos de los que disponemos actualmente. Es importante por lo tanto tener el conocimiento apropiado y ajustado a recomendaciones médicas establecidas basadas en evidencia clínica, para brindarles a nuestros pacientes el mejor cuidado. En esta revisión se dan recomendaciones de calidad en el tratamiento de pacientes con EII, como también en prevención de complicaciones asociadas a la enfermedad y al tratamiento médico instaurado.

Palabras clave

Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis ulcerativa, enfermedad de Crohn, calidad de cuidado.

Abstract

The management of patients with both types of inflammatory bowel disease (IBD), Ulcerative Colitis and Crohn's Disease, varies in medical centers around the world. Recognition of this variability in patient management is the initial step in improving the quality of care of IBD patients. The need for improvement is reflected in the overuse, underuse or misuse of medical services currently available. Having the appropriate knowledge, well adjusted to medical recommendations based on clinical evidence is important if we are to give our patients the best care. This review will provide recommendations regarding IBD patient treatment quality, as well as for prevention of complications associated with the disease and established medical treatment.

Keywords

Inflammatory bowel disease, ulcerative colitis, Crohn's disease, quality of care.

INTRODUCCIÓN

La calidad en el cuidado de nuestros pacientes, basada en estándares internacionales aceptados, es el principal mecanismo por el cual podemos ofrecer un nivel de atención en salud adecuado a la población. En 1990, el instituto de Medicina de Estados Unidos define calidad en salud como: "La calidad de atención en la cual los servicios de salud incrementan la probabilidad de resultados deseados en los pacientes, los cuales son consistentes con el conocimiento médico actual".

Un estudio en población de 12 ciudades en Estados Unidos, donde se encuestaron 6.712 adultos de manera aleatoria y se les interrogó sobre calidad de manejo, encontró que solo el 54,9% de los individuos reciben el cuidado recomendado. La proporción de cuidado agudo fue de 53,5%, para condiciones crónicas 56,1% y para cuidado preventivo 52,2% (1). Un estudio similar del mismo grupo, realizado en 1.536 niños en las mismas ciudades, encontró que el 46,5% de ellos reciben el cuidado recomendado. La proporción de cuidado agudo fue de 67,6%,

para condiciones crónicas 53,4% y para medidas preventivas 40,7% (2).

Es importante por lo tanto disponer del conocimiento apropiado y ajustado a recomendaciones médicas establecidas, para brindarles a nuestros pacientes el mejor cuidado. Esto lo vemos en nuestra práctica diaria donde sobreutilizamos, subutilizamos o utilizamos mal los recursos médicos que tenemos a nuestro alcance. Reconocer variación en el manejo de nuestros pacientes es el paso inicial para mejorar la calidad en la atención médica.

Existe una gran variabilidad en el manejo de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) a nivel mundial. Un estudio en el Hospital de Mujeres en Boston, con 64 pacientes que asistían a consulta para segundo concepto y evaluando la adherencia a guías establecidas, encontró que 64% estaban recibiendo dosis subóptimas de aminosalicilatos (5-ASA), 75% con colitis ulcerativa distal no recibían 5-ASA tópico, 77% de pacientes con esteroides lo recibían por más de 3 meses y en 59% no se intentó usar medicamentos “ahorradores” de esteroides como inmunosupresores o terapia biológica con anticuerpos contra el factor de necrosis tumoral (anti-TNF); 82% de los pacientes que usaban azatioprina tenían dosis subterapéuticas, 78% con esteroides recibían tratamiento inadecuado para prevenir enfermedad metabólica ósea y 33% de pacientes con indicación para vigilancia de cáncer colorrectal o displasia, no se les realizaba colonoscopia (3). Otro estudio en China, en forma retrospectiva encontró que solo 54,4% de pacientes con colitis distal recibían 5-ASA tópico, 27,8% de pacientes con EII severa no recibían manejo con esteroides y solo 19,6% de pacientes con indicación para uso de tiopurinas la recibían, y en 57% de ellos, la dosis era subóptima (48).

Una encuesta realizada a 186 gastroenterólogos miembros de la Asociación Americana de Gastroenterología sobre el manejo de enfermedad de Crohn encontró una alta tasa de formulación de medicamentos 5-ASA en esta entidad, sobre todo en médicos no expertos en el manejo de EII, a pesar de la poca evidencia clínica existente para su utilización (49).

De otra parte, en pacientes inmunosuprimidos con EII, es importante la vacunación contra enfermedades prevenibles. Un estudio reciente encontró que solo 45% de ellos recibieron refuerzo de vacunación contra tétanos en los previos 10 años, 28% vacunación anual contra influenza, 9% para neumococo, y únicamente 33% de los pacientes en riesgo tenían inmunización para hepatitis B (4).

CALIDAD EN EL TRATAMIENTO DE EII

El tratamiento inicial de pacientes con colitis ulcerativa con actividad leve a moderada es a base de derivados 5-ASA, y dependiendo de la extensión de la enfermedad, se define el tipo de presentación a utilizar. Para pacientes con procti-

tis ulcerativa, la recomendación es usar tratamiento tópico con 5-ASA 1 g/día (supositorios, preferiblemente, enemas líquidos o espumas), los cuales son más efectivos que derivados 5-ASA orales y esteroides tópicos (5, 6). Un metanálisis demostró que derivados 5-ASA tópico lograron remisión en promedio en 67% de pacientes con proctitis activa, comparado con solo 11% de respuesta con placebo (7). En pacientes con colitis comprometiendo los últimos 50 cms del colon, la combinación de derivados 5-ASA tópico con 5-ASA oral es mejor que cada uno por separado (8), lo mismo en sujetos con colitis extensa que no respondan inicialmente a 5-ASA oral, se benefician de la adición de 5-ASA tópico (9).

Pacientes con colitis ulcerativa con actividad leve a moderada que no respondan a tratamiento con derivados 5-ASA en 2 semanas, deben recibir manejo con esteroides orales. La dosis recomendada es prednisona 40 mg oral, con disminución gradual iniciando una vez se logre remisión clínica, de 5-10 mg semanales hasta 20 mg/día y luego 2,5 mg semanales, hasta suspenderla (10). De igual manera, se recomienda no utilizar esteroides por más de 12 a 16 semanas, pacientes que requieran más de 1-2 cursos de tratamiento con esteroides al año o que sean dependientes de esteroides, definidos como aquellos incapaces de reducir dosis de prednisona de 10 mg/día o budesonida 3 mg/día en 3 meses, o que presenten recaída después de 3 meses de haber suspendido el medicamento, requieren “ahorradores de esteroides” como inmunosupresores o terapia biológica (11).

En cuanto a la dosis de azatioprina, es bien establecido que la mejor respuesta para mantener remisión clínica en enfermedad de Crohn se obtiene con una dosis de 2,5 mg/kg/día. Una revisión reciente de Cochrane encuentra que el OR de efectividad con esta dosis es de 4,1, mientras que para dosis de 2,0 mg/kg/día es 3,0 y para 1,0 mg/kg/día es 1,2 (12).

Es bastante controversial la seguridad de usar ciertos medicamentos previos a una intervención quirúrgica en pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerativa. Hay consenso en afirmar que una dosis de prednisona superior a 20 mg/día o su equivalente por más de 6 semanas, es un factor de riesgo para complicaciones quirúrgicas, por lo tanto este medicamento debe ser discontinuado en lo posible, previo a una intervención quirúrgica. Si el paciente ha recibido esteroides por 1-3 meses, la tasa de disminución debe ser de 5 mg por semanas, si el tratamiento ha sido por 3-6 meses, la reducción debe ser de 2,5 mg semanales. Por el contrario, las tiopurinas como la azatioprina parecen ser seguras en este mismo contexto (17, 18).

El uso de terapia anti-TNF en el periodo perioperatorio y el riesgo de complicaciones posquirúrgicas permanecen controversiales. Un reciente metanálisis con 5 estudios y 706 pacientes, ha demostrado mayor tasa de complicaciones posquirúrgicas en sujetos con colitis ulcerativa que

han recibido terapia anti-TNF (OR 1,8), sobre todo de tipo infeccioso (OR 2,24) (19). Lo anterior no ha sido demostrado en pacientes con enfermedad de Crohn. De otra parte, no hay consenso sobre el tiempo mínimo de suspensión entre la aplicación del anti-TNF y la cirugía. Algunos opinan que debe esperarse un mes, pero se han detectado concentraciones terapéuticas de infliximab hasta 8 semanas después de la infusión (6, 20).

Frecuentemente, el diagnóstico de enfermedad de Crohn en nuestro medio se realiza posterior a un procedimiento quirúrgico, muchas veces urgente. Sabemos que 60-75% de los pacientes con enfermedad de Crohn requieren manejo quirúrgico a lo largo de su vida, por complicaciones asociadas a comportamiento estenosante o penetrante y se ha estimado que 70% de los pacientes requieren nueva intervención quirúrgica a 20 años de seguimiento. La cirugía no es curativa y la recurrencia de síntomas se presenta en 30% de los pacientes a 3 años, y en 60% de ellos a 10 años de seguimiento. Sin embargo, se ha encontrado que la recurrencia endoscópica a 1 año después de la cirugía es de 70 a 90%, lo cual se relaciona posteriormente con recurrencia clínica, dependiendo de la severidad endoscópica (38).

Dentro de los factores de riesgo para recurrencia quirúrgica de enfermedad de Crohn tenemos el comportamiento estenosante o penetrante, la edad joven de la cirugía inicial,

el tabaquismo, la localización ileocolónica y una corta duración entre el diagnóstico y la primera cirugía. Las tasas de recurrencia clínica y endoscópica, en pacientes con enfermedad de Crohn posterior a una primera cirugía, con los diferentes tratamientos y según diferentes estudios, son las siguientes, respectivamente: Placebo (25-77%, 53-79%), 5-ASA (24-58%, 63-66%), budesonida (19-32%, 52-57%), nitroimidazoles (7-8%, 52-54%), tiopurinas (34-50%, 42-44%), infliximab (0%,9%), siendo este último el más efectivo. Un algoritmo de manejo propuesto por Regueiro, se muestra en la figura 1, donde es importante determinar el riesgo de pacientes con enfermedad de Crohn posquirúrgica, en forma individual, tanto por factores de riesgo como por hallazgos endoscópicos, para ofrecer el mejor tratamiento a nuestros pacientes (39).

Una reciente revisión sistemática encontró que el porcentaje de respuesta a esteroides intravenosos (hidrocortisona y metilprednisolona) en pacientes con colitis ulcerativa severa que ingresan a urgencias es de 67%, 29% requieren colectomía y la tasa de mortalidad es del 1% (40); 6-7,9% de ellos desarrollan como complicación megacolon tóxico, con una tasa de mortalidad de alrededor del 19%, la cual es más alta cuando el paciente presenta perforación (41,5%) (41). En el manejo de estos individuos existen dos grandes dilemas: cómo identificar pacientes de alto riesgo para

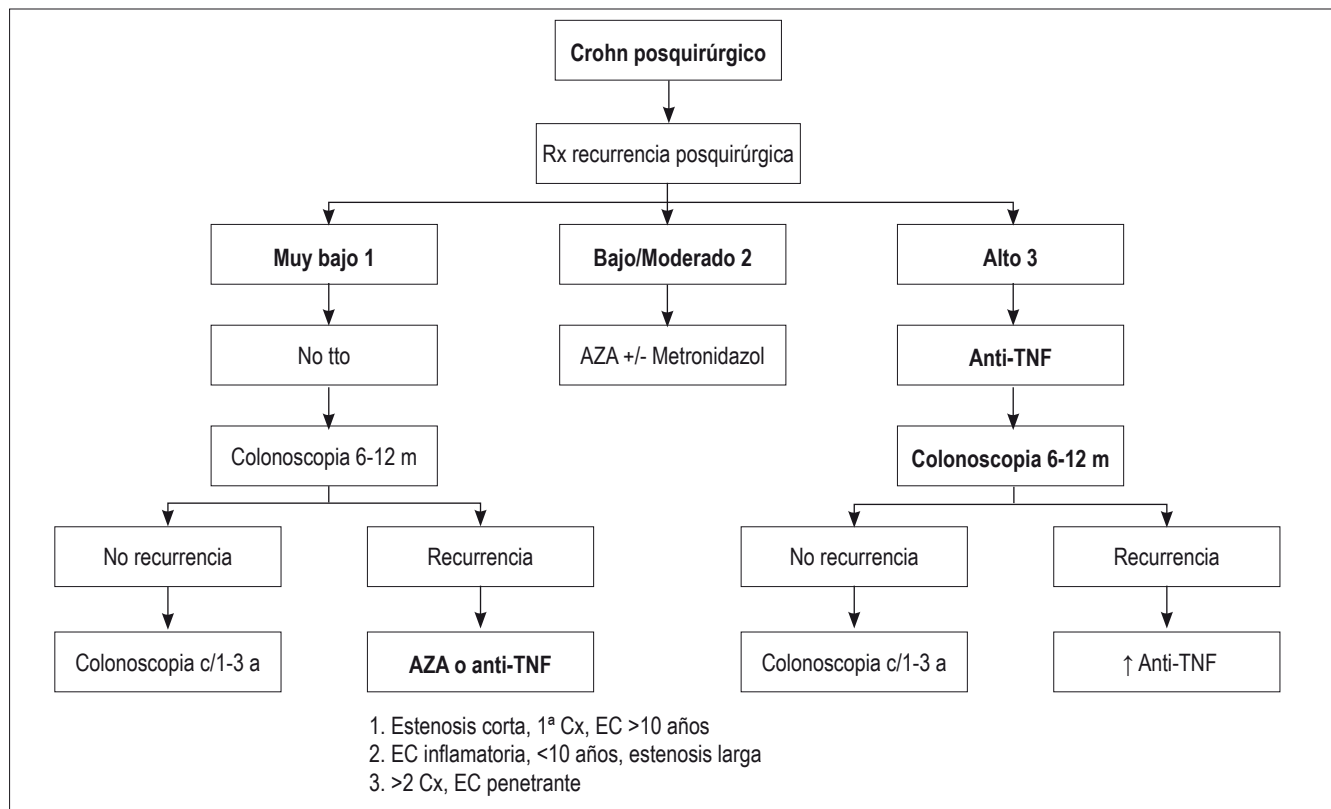


Figura 1. Medición de riesgo y manejo de enfermedad de Crohn postoperatorio. Tomado de Regueiro M. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1583-1590.

complicaciones y cuándo iniciar terapia de rescate (infiximab o ciclosporina) con el fin de evitar una colectomía. A pesar de no existir estudios comparativos entre estos dos medicamentos, en pacientes expuestos previamente a azatioprina, es preferible usar infiximab a ciclosporina. Los resultados a largo plazo en pacientes en quienes se les evitó cirugía con terapia de rescate, muestran que 80% de pacientes con ciclosporina requieren colectomía a 7 años, mientras que con infiximab, 50% requieren colectomía a 3 años de seguimiento. Por lo anterior, algunos autores sugieren que este tipo de medicamentos solo difieren la cirugía en un alto porcentaje de los casos, pero en una forma electiva lo cual mejoraría el pronóstico de los pacientes (46).

Dentro de los factores de riesgo establecidos, se ha encontrado que pacientes con más de 12 deposiciones en el día 2 de tratamiento presentan riesgo de 55% de colectomía, mientras que aquellos con más de 8 deposiciones en el día 3 tienen un riesgo de 85%. Un estudio encontró que niveles de proteína C reactiva > 45 mg/L en el día 3, con número de deposiciones entre 3 a 8 al día, también tienen riesgo incrementado de colectomía de 85%. Otros factores de riesgo incluyen albúmina < 3,0 g/dl, niveles elevados de calprotectina fecal (> 1,922 µg/g), dilatación colónica > 5,5 cm en radiografía de abdomen (75% de riesgo de colectomía) y la presencia de úlceras profundas en colonoscopia (93% de riesgo de colectomía) (42). En pacientes con colitis ulcerativa aguda severa es preferible realizar rectosigmoidoscopia flexible y no colonoscopia total, por alto riesgo de perforación, preferiblemente sin preparación colónica, con mínima insuflación y siempre con biopsias para descartar infección por citomegalovirus (CMV), sobre todo en pacientes con previa exposición a esteroides o azatioprina (6, 46).

En conclusión, se recomienda iniciar terapia de “rescate” en pacientes con colitis ulcerativa severa que no respondan a tratamiento inicial con esteroides intravenosos después de 3 a 5 días de tratamiento, en caso de respuesta parcial al día 3, se podría esperar hasta 7 días con esteroides, antes de iniciar terapia de rescate (47). Debe tenerse en cuenta los factores de riesgo anteriormente mencionados y en presencia de ellos, dialogar con paciente y familia la posibilidad de manejo futuro con infiximab o ciclosporina, e incluso también con el cirujano gastrointestinal o coloproctólogo ante el alto riesgo de colectomía en estos casos. Algunas veces, es preferible realizar una colectomía a tiempo y no arriesgar la vida del paciente, debido a la alta mortalidad asociada a complicaciones de colitis ulcerativa aguda severa.

CALIDAD EN LA PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES EN EII

El tratamiento médico de pacientes con EII implica el uso creciente de medicamentos inmunosupresores, los cuales

incrementan riesgos de infecciones, algunas de ellas evitables con el uso de vacunación preventiva. Por lo anterior, es importante verificar el estado de vacunación de los pacientes en el momento de la primera consulta, idealmente al diagnóstico de la enfermedad. Existen guías de inmunización en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (13), las cuales recomiendan vacunación anual contra influenza con la vacuna trivalente inactiva, vacuna polivalente contra neumococo cada 5 años (Pneumovax 23), tamizaje en pacientes en riesgo para hepatitis B previo a inmunosupresión y vacunación con tres dosis (0, 1 y 6 meses), vacuna con toxoide tetánico cada 10 años y vacuna tetravalente contra virus de papiloma humano (VPH, 3 dosis) en mujeres entre los 9 y 26 años. También se recomienda vacunar a hombres con enfermedad de Crohn perianal en el mismo rango de edad con inmunosupresión, por el alto riesgo de infección del VPH y el riesgo de cáncer anal. En pacientes con tratamiento inmunosupresor, debe evitarse la vacunación con virus vivos atenuados, por lo tanto se recomienda vacunar contra varicela (2 dosis) previo al inicio de inmunosupresión, lo mismo la vacuna de fiebre amarilla a pacientes viajeros a zonas endémicas (14, 43, 50).

El tabaquismo es un factor de riesgo para enfermedad de Crohn, y se ha relacionado con mayores tasas de recaídas, hospitalización, y mayor necesidad de inmunosupresores y cirugía, comparado con pacientes no fumadores. Un estudio francés prospectivo demostró en 59 pacientes que lograron suspender el cigarrillo, una disminución del 65% de recaídas en 1 año de seguimiento, comparado con individuos con enfermedad de Crohn que continuaban fumando (15). Otro estudio del mismo grupo francés, encontró en un seguimiento de 12 años, que el porcentaje de años con enfermedad activa en sujetos con enfermedad de Crohn no fumadores, fue significativamente inferior al de fumadores livianos (1-10 cigarrillos/día) y pesados (> 10 cigarrillos/día) (37% vs. 46% vs. 48%, respectivamente, $P < 0,001$) (16). Con lo anterior, se deduce que el tabaquismo tiene efecto deletéreo en el curso clínico de pacientes con enfermedad de Crohn, independiente de la cantidad de cigarrillos que el paciente consuma al día, y que sujetos que suspendan el cigarrillo tienen comportamiento similar al de pacientes no fumadores.

En cuanto al tamizaje para cáncer de colon en pacientes con EII, se recomienda realizar colonoscopia con biopsias (2 a 4 muestras cada 10 centímetros), a todo paciente con colitis ulcerativa después de 8 a 10 años del inicio de los síntomas, preferiblemente cuando la enfermedad esté en remisión clínica. De ahí en adelante, los pacientes con colitis extensa o izquierda requieren control con biopsias cada 1-2 años, y después de 20 años de inicio de los síntomas, la recomendación es colonoscopia anual. Los pacientes con colangitis esclerosante primaria asociada, o que tienen

antecedentes familiares en primer grado de cáncer colorrectal, requieren vigilancia anual. Los individuos con proctitis o procto-sigmoiditis, no tienen riesgo incrementado de cáncer de colon y requieren la misma evaluación que la población general, según la edad. En cuanto a la enfermedad de Crohn, sujetos con compromiso colónico en por lo menos un tercio de su extensión, requieren colonoscopia para tamizaje de cáncer colorrectal, después de 8 a 10 años de inicio de síntomas, preferiblemente cuando la enfermedad esté en remisión clínica. En caso de ser negativa para neoplasia requiere control cada 1-2 años, y después de 20 años de inicio de síntomas, la recomendación es colonoscopia anual (21, 22).

Un tercio de pacientes con EII presentan anemia recurrente (hemoglobina < 12 g/dl), hallazgo al cual se le da poca importancia por parte del médico, pero que es responsable de muchos de los síntomas como disnea, taquicardia, fatiga crónica, náuseas, alteración cognitiva, entre otros, los cuales deterioran su calidad de vida. La causa más frecuente de anemia es la ferropénica y la anemia asociada a enfermedad crónica, otras menos frecuentes incluyen la anemia por déficit de vitamina B 12 sobre todo en pacientes con enfermedad de Crohn con antecedente de resecciones ileales o en sujetos con colitis ulcerativa con bolsa ileal, o asociada a déficit de ácido fólico en pacientes con ingesta inadecuada. También ciertos medicamentos como derivados 5-ASA se han asociado a hemólisis, y el efecto mielosupresor de las tiopurinas como la azatioprina puede causar anemia, aunque asociado a pancitopenia (23).

Lo ideal en pacientes con EII es mantener niveles de Hb > 12 g/dL en las mujeres y > 13,5 g/dL en los hombres, por lo tanto se recomienda monitorizar los niveles de hemoglobina, hematocrito y ferritina en pacientes en remisión cada 6 a 12 meses, y en aquellos con actividad cada 3 meses. En caso de macrocitosis o factores de riesgo para déficit de vitamina B 12 o ácido fólico, estos deben medirse anualmente. En pacientes con anemia y sin evidencia clínica o por laboratorios de inflamación (PCR, leucocitosis), un nivel de ferritina < 30 µg/L y un nivel de saturación de transferrina inferior a 16%, es diagnóstico de anemia ferropénica. En caso de inflamación, el límite inferior permitido de ferritina es hasta 100 µg/L. Los criterios diagnósticos para anemia asociada a enfermedad crónica son niveles de ferritina > 100 µg/L y de saturación de transferrina inferior a 16% (24).

En el tratamiento de anemia en pacientes con EII, la meta es lograr un incremento de 2 g/dL de la hemoglobina en 4 semanas. Lo ideal es llegar a un nivel de ferritina > 100 µg/L y una saturación de transferrina entre 16-50%. La terapia más simple es el inicio de hierro oral, con la excepción de pacientes con enfermedad de Crohn con compromiso de intestino delgado donde se puede presentar la reacción local de Fenton, produciendo radicales libres lo

que implica un incremento en la inflamación. Una dosis de 100 mg/día de hierro elemental es suficiente, teniendo en cuenta que solo se absorben 10 mg/día. Sin embargo, la ruta preferida es la parenteral por tener una respuesta más rápida y prolongada, buena tolerancia y mejora la calidad de vida en mayor extensión, comparado con hierro oral. La dosis total de hierro parenteral es 1.200 mg intravenosos en 4 semanas, se inician 200 mg diluidos en 250 mL de solución salina 2 veces semanales por 2 semanas, y luego 200 mg semanal por otras 2 semanas, lo cual es efectivo en 65% de los pacientes. Las indicaciones absolutas para el uso de hierro parenteral son la presencia de anemia severa (Hb < 10 g/dL), intolerancia (21%) o falta de respuesta a hierro oral, preferencia del paciente y compromiso inflamatorio severo de intestino delgado. Agentes como la eritropoyetina están indicados en anemia asociada a enfermedad crónica, o en caso de no respuesta a hierro parenteral (23, 24).

La prevalencia global de osteoporosis en sujetos con EII es alrededor del 15%, dependiendo obviamente de la edad del individuo. Adicionalmente, los pacientes con esta entidad tienen un riesgo relativo de fractura de 1,3-1,4 veces comparado con la población general, siendo un poco más elevado para enfermedad de Crohn que para colitis ulcerativa. Después de 6 meses de tratamiento con corticosteroides en dosis > 7,5 mg/día, existe 50% de riesgo de osteoporosis y 50% de riesgo de fractura. Se sugiere que todo paciente con EII con fracturas previas o fracturas en familiares de primer grado, con uso previo de esteroides (prednisona > 7,5 mg/día por > 3 meses), mujeres posmenopáusicas, hombres > 50 años o personas con índices de masa corporal inferiores a lo normal, deben realizarse densitometría ósea para descartar osteoporosis, y luego repetirla cada 2-3 años. En la prevención de osteoporosis se incluyen medidas generales como una adecuada ingesta diaria de calcio (1200 mg) y vitamina D (400-800 UI), realizar ejercicio, evitar alcohol y cigarrillo, limitar uso prolongado de esteroides con medicamentos "ahorradores" como azatioprina y anti-TNF. De otro lado es importante reducir la inflamación en pacientes con EII para disminuir la actividad osteoclástica, y en caso de osteoporosis (T score < -2,5), iniciar manejo con bifosfonatos. En pacientes que requieran esteroides, el uso de bifosfonatos deben iniciarse con T score < -1,0 (25, 26).

Pacientes con EII tienen tres veces más riesgo de presentar eventos tromboembólicos, con predominio de trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar comparados con la población general, con una incidencia estimada de 1-6,7% y tienden a presentarse en edades más temprana. Este estado procoagulante se debe a factores protrombóticos tanto congénitos como adquiridos, siendo más importantes estos últimos. Entre los factores heredados los más frecuentes son la mutación del factor V de Leiden, mutación homocigótica C667T en el gen

de la metilentetrahidrofolatorreductasa y mutación en el gen 20210A de la protrombina. Es recomendable estudiar estas alteraciones en pacientes con EII con antecedentes de eventos tromboembólicos. Entre los adquiridos encontramos la inflamación, inmovilización prolongada, hiperhomocisteinemia (deficiencias nutricionales de vitamina B12, vitamina B6 y ácido fólico), tabaquismo, cirugía, catéteres venosos centrales, terapia con esteroides y uso de anticonceptivos orales. Se debe realizar profilaxis para trombosis venosa con heparina en pacientes con los factores de riesgo arriba mencionados (32-34).

Con el advenimiento de terapia biológica en pacientes con EII, en particular anti-TNF, existe preocupación por la reactivación de tuberculosis latente, sobre todo en países del tercer mundo como nosotros, lo cual tendría repercusiones serias en la salud pública. Un reporte de hace 10 años de la FDA encontró 70 casos de tuberculosis activa en 147.000 pacientes tratados con infliximab, presentándose la infección en promedio 12 semanas después del inicio de este medicamento, 56% de los casos con localización extrapulmonar y 24% con presentación diseminada o miliar (27). Estos datos son previos a la recomendación actual de tamizaje rutinario en todo paciente previo al inicio de anti-TNF, con radiografía de tórax y prueba de tuberculina. Datos recientes demuestran que la incidencia de tuberculosis en pacientes con EII se ha disminuido notablemente, con la implementación del tamizaje.

Todos los individuos deben ser informados del riesgo de tuberculosis previo al inicio de anti-TNF y deben firmar un consentimiento informado. A todo paciente se le debe realizar radiografía de tórax y prueba de tuberculina intradérmica, aun a sabiendas de su baja especificidad, de la influencia de la vacunación con BCG en su resultado (primeros 10 años), y de posibles resultados falsos negativos por anergia relacionada con tratamiento con esteroides e inmunosupresores (hasta 83%). Recientemente, se ha desarrollado un método alternativo para diagnosticar tuberculosis latente a través de un ensayo (QuantiFERON-TB o T-Spot.TB) que mide la producción de interferón gamma en linfocitos T, en respuesta a estimulación in vitro con antígenos del *Mycobacterium tuberculosis*, no presentes en la vacuna (BCG), lo cual lo hace más específico que la prueba de tuberculina y no se altera su resultado aun en presencia de tratamiento inmunosupresor. Se ha descubierto que en pacientes con aplicación previa de tuberculina, el resultado con QuantiFERON puede alterarse, esto se evita aplicando este último en los primeros 15 días posterior a la aplicación de la primera. Los pacientes con tuberculosis latente (prueba de tuberculina positiva con induración > 5 mm o radiografía de tórax anormal) deben ser tratados con isoniazida 300 mg/día por 9 meses, 1 mes antes del inicio de la primera aplicación del anti-TNF, esto ha demostrado

que reduce la enfermedad por tuberculosis en 70%. En caso de presentarse una tuberculosis activa, el anti-TNF debe suspenderse inmediatamente (28). La Sociedad Británica de Tórax recomienda repetir prueba de tuberculina o QuantiFERON anual en pacientes en mantenimiento con terapia anti-TNF por el riesgo de infección por tuberculosis "de novo" con dicho tratamiento (50).

Adicionalmente, se han documentado casos de reactivación de infección crónica por hepatitis B en pacientes con anti-TNF. Por lo anterior, se recomienda solicitar antígeno de superficie (HBsAg) y anti-Core (anti-HBcore), previo al inicio del anti-TNF, si el HBsAg es positivo, debe solicitarse carga viral, antígeno e y anticuerpo contra antígeno e (HBeAg y anti-HBe). Si la carga viral (DNA) es > 20.000 copias y si el HBeAg es positivo, se denominan portadores activos, debe suspenderse el anti-TNF y tratar como hepatitis B activa. En caso de tener < 20.000 copias es portador inactivo y debe iniciarse quimioprofilaxis con lamivudina 100 mg/día (si es por menos de 12 meses por riesgo de resistencia), 2 semanas antes del inicio de anti-TNF y por 3-6 meses después de suspender el anti-TNF, con controles cada 1-3 meses de ALT y de carga viral durante el tratamiento. Los pacientes sin vacunación previa para hepatitis B o con títulos bajos de anticuerpos contra antígeno de superficie deben vacunarse. No hay evidencia de que el tratamiento con anti-TNF exacerbe el curso de la infección por hepatitis C; sin embargo, se recomienda monitoreo con ALT y carga viral en estos pacientes. También es recomendable solicitar prueba del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) previo al inicio de anti-TNF (28, 43-45).

Se ha encontrado un incremento de cáncer de piel del tipo no-melanoma en pacientes con EII comparado con la población general (RR 1,64). El uso persistente de azatioprina (OR 4,27) y de terapia biológica (OR 2,18), son factores de riesgo para el desarrollo del cáncer. Estudios previos han demostrado que la azatioprina incrementa la fotosensibilidad de la piel humana, por lo tanto se recomienda a estos pacientes evitar la exposición al sol y usar protector solar diario y, en lo posible, valoración por un dermatólogo (29, 30).

El grupo de estudio CESAME en Francia, encontró una incidencia de 0,9/1.000 pacientes/año de enfermedad linfoproliferativa en pacientes recibiendo azatioprina, comparado con 0,20/1.000 pacientes/año en aquellos que habían suspendido y con 0,26/1.000 pacientes/año en aquellos que nunca la han recibido para el manejo de EII (p : 0,0054), el riesgo relativo es de 5,28 entre aquellos que están recibiendo tiopurinas, comparado con aquellos que no están siendo tratados con este tipo de medicamento. Un hallazgo aún más interesante es que en pacientes tratados con edad < 50 años, la incidencia fue de 0,37/1.000 pacientes/año, entre 50-60 años fue de 2,58/1.000 pacientes/año

y en > 65 años fue de 5,41/1.000 pacientes/año. Con lo anterior, debe tenerse especial cuidado con el uso de azatioprina en la población mayor de 65 años, ante el riesgo de enfermedad linfoproliferativa (31).

En los últimos años se ha visto un incremento de la infección por *Clostridium difficile*, un anaerobio gram (+) que lesiona los tejidos produciendo toxinas A y B, en pacientes con EII, lo que conlleva a un curso más agresivo y severo, comparado con población sin EII, tanto en niños como en adultos. La prevalencia de esta infección en pacientes con EII en crisis aguda, oscila entre 5-18% de los casos, y se diagnostica con prueba de ELISA para toxina A y B en materia fecal. En caso de ser negativas en la toma inicial y ante persistencia de duda diagnóstica, la repetición de la misma incrementa la sensibilidad de la prueba. Factores de riesgo como la exposición previa a antibióticos (solo 40% en EII), el uso de inmunosupresores (OR: 2,58), uso previo de inhibidor de bomba de protones, la edad avanzada, comorbilidades del paciente y la contaminación persona a persona, se han descrito. La infección por *Clostridium difficile* incrementa el tiempo de hospitalización y el riesgo de colectomía (OR: 6,6). Actualmente se recomienda que ante una alta sospecha de infección por *Clostridium difficile* en pacientes con EII con actividad severa y en presencia de factores de riesgo, debe solicitarse prueba de ELISA para toxinas A y B en materia fecal, con el fin de realizar un diagnóstico y un tratamiento precoz, para prevenir complicaciones tan severas como megacolon tóxico y necesidad de cirugía. Son importantes las medidas de aislamiento de contacto en pacientes infectados, se debe recordar que el alcohol no es capaz de destruir las esporas de este microorganismo y

que después del contacto con el paciente o su ambiente, se debe hacer lavado con agua y jabón para hacer barrido de las esporas (35).

Por último, mujeres con EII en tratamiento inmunosupresor, y sobre todo fumadoras, presentan mayor tasa de citologías cérvico-vaginales (CCV) anormales comparadas con población general; esas anomalías podrían estar relacionadas con mayor infección por virus papiloma humano (VPH). Un estudio de Sunanda Kane demostró que 42,5% de pacientes con EII presentaban CCV anormales, comparadas con 7% del grupo control sin EII; adicionalmente, se encontró que aquellas con tratamiento inmunosupresor por más de seis meses, tenían un 50% más de CCV anormales. Todas las lesiones de alto riesgo presentaban VPH (+) (36). Actualmente se recomienda realizar CCV anual en toda mujer con EII, sobre todo si se encuentra en tratamiento inmunosupresor, y aplicar la vacuna contra VPH a las pacientes con edades entre 9 y 26 años, idealmente previo al inicio de relaciones sexuales. Se aplican 3 dosis de la vacuna, una cada 2 meses, para proteger contra los tipos 16 y 18 (responsables del 70% de cánceres cervicales), y contra los tipos 6 y 11 asociados con verrugas genitales (37, 50).

La enfermedad inflamatoria intestinal es una entidad no curable, que requiere manejo médico y/o quirúrgico para mantener remisión de la enfermedad y en lo posible lograr cicatrización de la mucosa, mejorar calidad de vida, minimizar complicaciones de la enfermedad y monitorizar los eventos adversos asociados con los medicamentos utilizados. En las tablas 1, 2 y 3 se encuentran resumidas una serie de recomendaciones que nos van a ayudar a ofrecer un manejo con calidad a nuestros pacientes.

Tabla 1. Resumen recomendaciones de calidad en manejo de pacientes con EII.

Calidad en tratamiento:

- Pacientes con proctitis ulcerativa con actividad leve a moderada deben recibir manejo tópico con 5-ASA como terapia de primera línea.
 - En colitis ulcerativa extensa o izquierda con actividad leve a moderada que no responda a 5-ASA oral, deben manejarse con 5-ASA tópico, antes del uso de esteroides.
 - Individuos con EII que requieran esteroides, deben recibirlos como terapia de inducción de remisión, no como mantenimiento, por un periodo no superior a 12-16 semanas.
 - Pacientes con EII que requieran 2 ó más cursos de esteroides al año, deben recibir medicamentos “ahorradores” de esteroides como azatioprina o terapia biológica.
 - La dosis más efectiva de azatioprina en pacientes con enfermedad de Crohn es 2,5 mg/kg/día.
 - Previo a una intervención quirúrgica, los pacientes con EII deben suspender esteroides y terapia biológica por riesgo de complicaciones posquirúrgicas. El uso de azatioprina parece ser seguro.
 - El tiempo mínimo de suspensión de medicamento antes del procedimiento quirúrgico es 6 semanas para esteroides y 8-12 semanas para infliximab.
 - Los pacientes posresección quirúrgica con enfermedad de Crohn tienen alto riesgo de recurrencia de la enfermedad y de cirugía, por lo tanto deben evaluarse con colonoscopia y debemos ser agresivos en el manejo de aquellos en alto riesgo.
 - A los pacientes con colitis ulcerativa severa que no respondan a tratamiento inicial con esteroides intravenosos después de 3 a 5 días de tratamiento y con factores de riesgo asociados, debe ofrecérseles terapia de “rescate” con infliximab o ciclosporina.
 - En casos de colitis ulcerativa aguda severa es preferible realizar rectosigmoidoscopia flexible con biopsias y sin preparación colónica, y no colonoscopia total por alto riesgo de perforación.
-

Tabla 2. Resumen recomendaciones de calidad en manejo de pacientes con EII.

Calidad en prevención de complicaciones

Asociadas a la EII:

- A todo paciente fumador con enfermedad de Crohn, debe aconsejarse suspender el cigarrillo.
- Todo paciente con colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn con compromiso colónico requiere tamizaje para cáncer colorrectal después de 8-10 años del diagnóstico, preferiblemente en remisión clínica, y luego cada 1-2 años según el riesgo individual.
- La anemia ferropénica en pacientes con EII es frecuente y altera la calidad de vida, lo ideal es mantener niveles de Hb > 12 g/dL en las mujeres y > 13,5 g/dL en los hombres, con un nivel de ferritina > 100 µg/L.
- En anemia ferropénica severa (Hb < 10 g/dL), la suplencia de hierro oral es muy poco efectiva, en esos casos es necesario tratamiento con hierro parenteral hasta lograr un nivel de ferritina > 100 µg/L.
- Pacientes con EII hospitalizados, con actividad inflamatoria, inmovilización prolongada o posquirúrgicos, deben recibir profilaxis para trombosis venosa profunda.
- Pacientes con EII con actividad de la enfermedad y factores de riesgo para infección por *Clostridium difficile*, debe solicitarse prueba de ELISA para toxina A y B, para un diagnóstico y tratamiento precoz.

Tabla 3. Resumen recomendaciones de calidad en manejo de pacientes con EII.

Calidad en prevención de complicaciones

Asociadas al tratamiento:

- Es importante verificar el estado previo de vacunación de todo paciente con EII desde el diagnóstico.
- Es necesario vacunar contra virus de hepatitis B a todo paciente seronegativo con EII al momento del diagnóstico, y debe confirmarse la respuesta serológica a la vacuna, debido a que la eficacia de esta es afectada por el uso de inmunosupresores o anti-TNF.
- Se recomienda vacunación contra influenza anual, neumococo cada 5 años, tétanos cada 10 años, papiloma virus humano (mujeres de 9-26 años de edad), varicela y fiebre amarilla, estas dos últimas previo al inicio de inmunosupresión.
- Pacientes con EII con factores de riesgo de osteoporosis, deben estudiarse con densitometría ósea cada 2-3 años.
- A todo paciente previo al inicio de terapia con anti-TNF debe solicitarse radiografía de tórax, prueba de tuberculina (ideal previo al uso de esteroides e inmunosupresores), serología para hepatitis B, C y VIH.
- Pacientes con radiografía de tórax anormal o prueba de tuberculina (+), deben recibir profilaxis con isoniazida 300 mg/día por 9 meses, desde 1 mes antes del inicio del anti-TNF.
- Pacientes en manejo crónico con azatioprina tienen mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma, por lo tanto se recomienda evitar la exposición al sol y uso de bloqueador solar.
- Debe tenerse especial cuidado con el uso de azatioprina, en población > 65 años, ante el riesgo de enfermedad linfoproliferativa.
- Se recomienda realizar citología cérvico-vaginal anual a toda paciente con EII, sobre todo en aquellas con tratamiento inmunosupresor.

Agradecimientos

A mi esposa Lina, y a mis hijas Paulina y Susana por su tiempo.

REFERENCIAS

1. McGlynn EA, Asch SM, Adams J, et al. The Quality of Health Care Delivered to Adults in the United States. *N Engl J Med* 2003; 348: 2635-45.
2. Mangione-Smith R, DeCristofaro AH, Setodji CM, et al. The Quality of Ambulatory Care Delivered to Children in the United States. *N Engl J Med* 2007; 357: 1515-23.
3. Reddy SI, Friedman S, Banks P, et al. Are patients with inflammatory bowel disease receiving optimal care? *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1357-1361.
4. Melmed GY, Ippoliti AF, Papadakis KA, et al. Patients with Inflammatory Bowel Disease Are at Risk for Vaccine-Preventable Illnesses *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 1834-1840.
5. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American college of gastroenterology, practice parameters committee. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 501-523.
6. Travis SP, Stange EF, Lémann M, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008; 2: 24-62.
7. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 293-300.
8. Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, et al. A double-blind comparison of oral vs. rectal mesalamine vs. combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1867-71.
9. Marteau P, Probert CS, Lindgren S, et al. Combined oral and enema treatment with Pentasa (mesalazine) is superior to oral therapy alone in patients with extensive mild/moderate active ulcerative colitis: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005; 54: 960-5.

10. Lichtenstein GR, Abreu MT, Cohen R, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on corticosteroids, immunomodulators, and infliximab in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2006; 130: 940-987.
11. Panaccione R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, et al. Review article: treatment algorithms to maximize remission and minimize corticosteroid dependence in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 674-688.
12. Prefontaine E, Sutherland LR, MacDonald JK, Cepoiu K. Azathioprine or 6-mercaptopurine for maintenance of remission in Crohn's disease (Review) *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. Art. No: CD000067.
13. Sands BE, Cuffari C, Katz J, et al. Guidelines for Immunizations in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 677-692.
14. Melmed GY. Vaccination Strategies for Patients with Inflammatory Bowel Disease on Immunomodulators and Biologics. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1410-1416.
15. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking Cessation and the Course of Crohn's Disease: An Intervention Study. *Gastroenterology* 2001; 120: 1093-1099.
16. Seksik P, Sokol H, Beaugerie L, Cosnes J. Effects of Light Smoking Consumption on the Clinical Course of Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 734-741.
17. Aberra FN, Lewis JD, Hass D, et al. Corticosteroids and immunomodulators: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel disease patients. *Gastroenterology* 2003; 125: 320-6.
18. Ferrante M, Vermiere S, Van Assche G, Rutgeerts P, et al. Corticosteroids but not Infliximab Increase Short-term Postoperative Infectious Complications in Patients with Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1062-1070.
19. Yang Z, Wu Q, Wu K, Fan D. Meta-analysis: pre-operative infliximab treatment and short-term post-operative complications in patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 31: 486-492.
20. Dignass A, Van Assche G, Lindsay JO, Lémann M, et al. The second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *Journal of Crohn's and Colitis* 2010; 4: 28-62.
21. Itzkowitz SH, Present DH. Consensus conference: colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 314-321.
22. Farraye F, Odze R, Eaden J, Itzkowitz S. AGA Technical Review on the Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2010; 138: 746-774.
23. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut* 2004; 53: 1190-1197.
24. Gasche C, Berstad A, Befrits R, Dignass A, et al. Guidelines on the Diagnosis and Management of Iron Deficiency and Anemia in Inflammatory Bowel Diseases. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1545-1553.
25. Lichtenstein GR, Sands BE, Pezianas M. Prevention and Treatment of Osteoporosis in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 797-813.
26. Bernstein C, Leslie W, Leboff M. AGA Technical Review on Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases. *Gastroenterology* 2003; 124: 795-841.
27. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-140.
28. Papa A, Mocchi G, Bonizzi M, et al. Use of Infliximab in Particular Clinical Settings: Management Based on Current Evidence. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 1575-1586.
29. Long MD, Herfarth H, Pipkin C, et al. Increased Risk for Non-Melanoma Skin Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterology and Hepatology* 2010; 8: 268-274.
30. Smith MA, Irving PM, Marinaki AM, Sanderson JD. Review article: malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 119-130.
31. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier A, Colombel JF, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009; 374: 1617-25.
32. Papa A, Danese S, Grillo A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Review Article: Inherited Thrombophilia in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1247-1251.
33. Spina L, Saibeni S, Battaglioli T, et al. Thrombosis in Inflammatory Bowel Diseases: Role of Inherited Thrombophilia. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2036-2041.
34. Yoshida H, Granger DN. Inflammatory Bowel Disease: A Paradigm for the Link between Coagulation and Inflammation. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1245-1255.
35. Ananthakrishnan AN, Issa M, Binion D. Clostridium Difficile and Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Clin N Am* 2009; 38: 711-728.
36. Kane SV, Khatibi B, Reddy D. Use of immunosuppressants results in a higher incidence of abnormal Pap smears in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 631-636.
37. Kane S. Abnormal Pap Smears in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14(8): 1158-60.
38. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990; 99: 956-983.
39. Regueiro M. Management and Prevention of Postoperative Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1583-1590.
40. Turner D, Walsh C, Steinhart AH, et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a metaregression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5(1): 103-10.
41. Gan SI, Beck PL. A New Look at Toxic Megacolon: An Update and Review of Incidence, Etiology, Pathogenesis, and Management. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2363-2371.
42. Travis S, Satsangi J, Lemann M. Predicting the need for colectomy in severe ulcerative colitis: a critical appraisal of

- clinical parameters and currently available biomarkers. *Gut* 2011; 60: 3-9.
43. Rahier JF, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. European evidence-based Consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn Colitis* 2009; 3: 47-91.
 44. Hou JK, Velayos F, Terrault N, Mahadevan U. Viral hepatitis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 925-32.
 45. Gisbert JP, Chaparro M, Esteve M. Review article: prevention and management of hepatitis B and C infection in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33: 619-633.
 46. Van Assche G, Vermeire S, Rutgeerts P. Management of acute severe ulcerative colitis. *Gut* 2011; 60: 130-133.
 47. Hart AL, NG SC. Review article: the optimal medical Management of acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 615-627.
 48. Zhu Q, Cao Q, Jian-Min S. Quality of care for patients with inflammatory bowel disease in East China. *World J Gastroenterol* 2008; 14(4): 612-616.
 49. Esralian E, Spiegel BM, Targownik LE, et al. Differences in the management of Crohn's disease among experts and community providers, based on a national survey of sample case vignettes. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26, 1005-1018.
 50. Moscandrew M, Mahadevan U, Kane S. General Health Maintenance in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1399-1409.