

Mejoría mucosa endoscópica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Autores Guillermo Veitia,¹ Beatriz Pernalet,² María Alejandra La Cruz,² María Josefina Rodríguez,³ Lisbeth Cachima,³ José Soto,⁴ Ivanova Esquerre,⁵ Juan Manuitt,⁵ Guillermo Pérez⁶

Afiliaciones ¹Jefe Servicio de Gastroenterología del Hospital Vargas de Caracas. Profesor Cátedra de Gastroenterología Escuela de Medicina "J M Vargas". Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela. ²Adjunto Servicio de Gastroenterología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo". Coordinadora Postgrado de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ³Adjunto Servicio de Gastroenterología del Hospital Vargas de Caracas, Caracas, Venezuela. ⁴Adjunto Servicio de Gastroenterología del Hospital Oncológico Padre Machado, Caracas, Venezuela. ⁵Residente Servicio de Gastroenterología del Hospital Vargas de Caracas, Caracas, Venezuela. ⁶Jefe Servicio de Gastroenterología del Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo", Caracas, Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2014;68:(1):3-7. Sociedad Venezolana de Gastroenterología, Caracas, Venezuela. ISSN 0016-3503.

Autor correspondiente: Dr. Guillermo Veitia. Gastroenterólogo. ¹Jefe Servicio de Gastroenterología del Hospital Vargas de Caracas, Venezuela.

Correo-e: gveitia@gmail.com

Fecha de recepción: 29 de Julio de 2013. Fecha de revisión: 28 de enero de 2014. Fecha de aprobación: 3 de febrero de 2014.

RESUMEN

La curación mucosa endoscópica en enfermedad inflamatoria intestinal se asocia con remisión clínica sostenida, reducción de hospitalizaciones y cirugía, pero lograrlo es difícil, según la literatura. Por ello evaluamos la mejoría mucosa endoscópica en nuestros pacientes.

Objetivo: Evaluar la mejoría mucosa endoscópica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. **Métodos:** estudio multicéntrico, descriptivo, transversal. Incluyó 24 pacientes entre 17 y 73 años. Para evaluar respuesta a tratamiento se realizó colonoscopia, utilizando clasificaciones endoscópicas de Mayo para colitis ulcerosa, Score simplificado para enfermedad de Crohn y Rutgeerts para recurrencia post operatoria, considerando curación endoscópica grado 0 en todas las escalas y mejoría cuando disminuyó un grado en relación al estudio previo. **Resultados:** colitis ulcerosa: 12 pacientes, 10 recibían aminosalicilatos y 2 terapia biológica. De ellos, 3 tuvieron curación endoscópica y 8 mejoría. De estos, 6 recibían aminosalicilatos y 2 Infliximab. Hubo 1 paciente con aminosalicilatos sin mejoría. Enfermedad de Crohn: 12 pacientes, 7 con aminosalicilatos, 2 con biológicos, 2 con biológicos e inmunomoduladores y 1 con biológicos y aminosalicilatos. De ellos, 4 tuvieron mejoría, 6 mantuvieron igual afectación y 2 curación con aminosalicilatos.

Conclusiones: Se observó un alto porcentaje (70,8%) de curación y mejoría endoscópica, asociado a adherencia y optimización del tratamiento.

Palabra clave: Enfermedad inflamatoria intestinal, curación, mejoría endoscópica.

ENDOSCOPIC MUCOSAL IMPROVEMENT IN PATIENTS WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

ABSTRACT

Introduction: endoscopic mucosal healing in inflammatory bowel disease has been associated with sustained clinical remission and hospitalizations and surgery reduction, but it has been difficult to achieve, according to the literature. So, we decided to assess improvement in endoscopic mucosal in our inflammatory bowel disease patients. **Purpose:** endoscopic mucosal assess improvement in patients with inflammatory bowel disease. **Methods:** multicenter, descriptive and transversal. We included 24 patients with IBD between 17-73 years. Control colonoscopy was performed to evaluate the response to treatment using endoscopic Mayo Score for ulcerative colitis, Simplified Score for Crohn's disease and postoperative recurrence was evaluated with Rutgeerts Index endoscopic healing was considered when the patient had grade 0 at all scales and improvement when they had one point less in the endoscopy scale in decreased relation to the previous study. **Results:** ulcerative colitis: 12 patients, 10 received aminosalicylates and 2 biological therapy. The group receiving aminosalicylates, 3 had endoscopic healing, there was endoscopic improvement in 8 of which 6 are aminosalicylates and 2 Infliximab. There was one patient with no improvement aminosalicylates. Crohn's Disease: 12 patients, 7 with aminosalicylates, 2 biological therapy alone, 2 with biological and immunomodulatory and 1 with biological and aminosalicylates. Of which 4 had endoscopic improvement, 12 stayed the same degree of involvement and 2 with aminosalicylates was endoscopic healing. **Conclusions:** There was a high percentage (70.8%) of healing and endoscopic improvement associated with adherence and treatment optimization.

Key Word: Inflammatory bowel disease, healing, endoscopic improvement.

Introducción

Los objetivos terapéuticos de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) en la actualidad deben ir dirigidos a la modificación del curso evolutivo de la misma, buscando la interrupción de su progresión y, por tanto, la aparición de las complicaciones, así como la reducción de las intervenciones quirúrgicas, la tasa de hospitalización y el empleo de esteroides. En este sentido se concede cada vez mayor importancia a los hallazgos endoscópicos como marcadores de la progresión de la enfermedad, sobre todo por el hecho que se puede alcanzar la curación endoscópica con la terapéutica apropiada, siendo la curación de la mucosa ya un objetivo terapéutico indudable no sólo en el seno de ensayos clínicos sino también, y cada vez más, en la práctica clínica diaria.¹

Tradicionalmente el principal objetivo del tratamiento se basaba en el control de los síntomas en la enfermedad activa, sin tener en cuenta que la remisión clínica aislada no determina el curso clínico de la enfermedad: la ausencia de síntomas no siempre se acompaña de mejoría endoscópica. La disyuntiva surge cuando el paciente está en remisión pero no muestra signos de cura mucosa, frecuentemente observado en los casos de terapia con esteroides.¹

De acuerdo a las guías de práctica clínica de la European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), la remisión de la colitis ulcerosa se define como una resolución completa de los síntomas y la curación endoscópica de la mucosa intestinal.²

A la luz de los conocimientos actuales, pareciera que la curación de la mucosa podría evitar el curso evolutivo hacia la inflamación incontrolada con el consecuente desarrollo de complicaciones, como la aparición de fístulas, estenosis y obstrucción, por lo que sería un marcador de evolución muy fiable. Pero aún quedan muchas interrogantes por responder, como el momento óptimo de control endoscópico posterior al cambio del tratamiento y la definición exacta de curación mucosa, es decir, ¿hablamos de la desaparición de todas las lesiones o simplemente la mejoría o reducción de éstas se consideraría curación mucosa?. Esto nos llevaría a la estandarización de los índices para la certificación de esta curación. Por otro lado, hemos de tener en cuenta que hay una variabilidad interobservador en este campo, por lo que las exploraciones deberían ser realizadas por endoscopistas experimentados. Además, se ha de tener en consideración la discrepancia clínico-endoscópica para tratar de aclarar el valor real de la curación mucosa y la seguridad que la determinación de esta sirva o no para cambiar la conducta terapéutica.¹

Aún no está claro que la curación de la mucosa traduzca la totalidad de lo que acontece en la pared intestinal, sobre todo en la enfermedad de Crohn (EC), por lo que sería interesante evaluar si la curación histológica o incluso la normalización de toda la pared intestinal valorada mediante técnicas radiológicas, como la enterorresonancia o enterotomografía, podría ofrecer más datos sobre la evolución de estos pacientes.¹

Objetivo

Evaluar la mejoría mucosa endoscópica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Pacientes y métodos

Estudio multicéntrico, descriptivo y transversal donde se incluye-

ron 24 pacientes con EII que acuden a la consulta de Gastroenterología de los Hospitales Vargas de Caracas y Militar "Dr. Carlos Arvelo", a quienes se les realizó colonoscopia inicial y control a fin de evaluar la mejoría y cura mucosa endoscópica en relación a las distintas pautas terapéuticas utilizadas. Para tal fin, se utilizaron las escalas de Mayo para colitis ulcerosa (CU), score endoscópico simplificado para pacientes con EC (SES-CD) y Rutgeerts para evaluar la recurrencia de EC post-cirugía.

Los estudios endoscópicos fueron realizados a pacientes con diagnóstico conocido de CU o EC que recibían diferentes terapias farmacológicas: aminosalicilatos (5 ASA), inmunomoduladores (IMM) y terapia biológica (anticuerpos monoclonales contra el factor de necrosis tumoral a o anti-TNF a) o terapia combinada (terapia biológica con IMM o biológicos con 5 ASA), informándoles previamente el objetivo del trabajo a realizar, dando estos su consentimiento de participación. Las exploraciones fueron practicadas por especialistas gastroenterólogos adjuntos de cada servicio de los Hospitales Vargas de Caracas, Militar "Dr. Carlos Arvelo" de Caracas y Oncológico Padre Machado con equipos Olympus de distintas series.

Se consideró como criterio de inclusión a los pacientes con EII que llevan un control estricto del curso de su patología y reciben tratamiento supervisado en dichos servicios de gastroenterología, y de exclusión aquellos pacientes que se negaron a participar en el trabajo, que por distintas razones no se encuentran en control permanente en dichos servicios, así como los que han abandonado el tratamiento y/o la consulta.

El diagnóstico de mejoría y cura mucosa endoscópica se realizó de acuerdo a la escala de Mayo para CU donde la curación se definió con el grado 0, y la mejoría endoscópica aquellos cuyo puntaje cambió de un grado mayor a uno menor comparando la primera y segunda colonoscopia respectivamente (**Cuadro 1**). Asimismo se utilizó el score simplificado para EC (SES-CD) (**Cuadro 2**)^{3,4} y escala de Rutgeerts en pacientes con EC en condición post-quirúrgica (**Cuadro 3**).⁵

Resultados

Se incluyeron 24 pacientes, 12 del sexo femenino y 12 masculinos; de estos, 12 pacientes con CU y 12 con EC. Del total de pacientes con colitis ulcerosa, 10 (83,4 %) recibían tratamiento con aminosalicilatos y 2 (16,6%) terapia biológica. Del grupo que recibía aminosalicilatos, 3 (25%) tuvo curación endoscópica (grado 0 según escala de Mayo), en 8 (66,6%) hubo mejoría endoscópica (disminución de 1 grado según escala de Mayo) de los cuales 6 recibían aminosalicilatos y 2 Infliximab. Hubo un paciente con aminosalicilatos sin mejoría (8,3%). (**Figura 1**).

De los pacientes con enfermedad de Crohn, 7 (58,33%) eran tratados con aminosalicilatos por ser portadores de EC limitada al colon; 2 (16,6%) con terapia biológica (Adalimumab), 2 (16,6%) con terapia combinada (Infliximab + Mercaptopurina) y 1 (8,33%) con aminosalicilatos más Adalimumab. De ese total de 12 pacientes, 3 (25%) presentaron mejoría endoscópica según el SES-CD, de los cuales 3 recibían aminosalicilatos. Uno con terapia combinada Infliximab + Mercaptopurina presentó mejoría en escala de Rutgeerts; 6 pacientes (50%) mantuvieron el mismo grado de afectación y 2 pacientes en tratamiento con aminosalicilatos presentaron curación endoscópica (16,6%). (**Figura 2**). Del total de pacientes con EII, 12 pacientes (50%) presentaron mejoría endoscópica, 7 (29,16%) pacientes mantuvieron igual

grado de afectación, y 5 pacientes (20,83%) presentaron cura endoscópica.

Discusión

Diversos estudios han sido realizados a fin de evaluar la respuesta clínica y la curación endoscópica con distintas terapias. En dos de ellos que evaluaron la eficacia de Infliximab como terapia de inducción y mantenimiento en pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada a grave, en los que se incluyeron 364 pacientes que recibieron placebo o Infliximab, concluyeron que el grado de curación de la mucosa intestinal después de 8 semanas de terapia con este último se relaciona con una mejoría de los resultados clínicos incluyendo la disminución de la incidencia de colectomías, y que la curación de la mucosa se asocia con una mejor evolución de la CU a largo plazo.⁷

En nuestro estudio se evidenció mejoría endoscópica con el uso de biológicos como monoterapia en pacientes con CU sin que se encontrara curación mucosa en dichos pacientes. (2 pacientes)

Nuestros pacientes con CU, indistintamente de la terapia utilizada ninguno han requerido de colectomía, lo que sugiere que la mejoría y cura mucosa en los mismos, orienta a una sobrevida libre de cirugía.

Algunos estudios sugieren que los aminosalicilatos, tanto orales como tópicos pueden producir una remisión endoscópica en los pacientes respondedores, aunque para confirmar esta afirmación se necesitarían más estudios específicamente diseñados con este objetivo y con un número alto de pacientes.⁸

De los 17 pacientes que recibían monoterapia con aminosalicilatos, 10 tenían colitis ulcerosa. De ellos, 3 presentaron curación mucosa y 6 mejoría. Esto es apoyado por la literatura internacional donde se propone a los 5 ASA como medicamento de primera línea en el mantenimiento de pacientes con CU en quienes se logró la inducción de la remisión con 5 ASA.^{6,13} 7 pacientes con EC recibían sólo 5 ASA por tener lesiones limitadas a colon, sin aparentes criterios de mal pronóstico. De ellos, dos tenían enfermedad de reciente diagnóstico, y, según la literatura, los 5 ASA pueden inducir la remisión cuando son administradas a altas dosis.¹⁴ Es de hacer notar que hemos estado realizando reuniones con los pacientes para que conozcan mejor la patología que presentan y de esta manera lograr mejor adherencia al tratamiento.

De los pacientes que recibían biológicos, 5 tenían EC: 3 no lograron mejoría endoscópica, siendo portadores de EC fistulizante de aparición en edades tempranas (menores de 18 años) y 2 de ellos con enfermedad de intestino delgado. Estos tres factores se han asociado con enfermedad con curso más agresivo y mayor probabilidad de requerir cirugía.⁹ Al 4° paciente le fue diagnosticada EC con fístula enteroentérica 13 años antes. 3 de dichos pacientes además, comenzaron tratamiento con biológicos ya en fases avanzadas de la enfermedad, cuando ya había estenosis, fístula enteroentérica y fibrosis. A pesar de todos estos datos relacionados con pobre evolución, estos 4 pacientes han mejorado su condición a lo largo de los años, desde que iniciaron tratamiento con biológicos (Infliximab, Adalimumab). Se ha propuesto que el tratamiento óptimo de la enfermedad en estadios tempranos, pudiera lograr la curación de la mucosa evitando lesiones inflamatorias complicadas e irreversibles pudiendo cambiar la historia natural de la enfermedad.¹ Se puede aspirar a una mayor tasa de cicatrización de la mucosa mediante la elección apropiada

de la terapia, las combinaciones adecuadas de tratamiento y la intervención temprana en el curso de la enfermedad.

Para optimizar los resultados del tratamiento en EI se requiere un control rápido y sostenido de la inflamación. En la actualidad el mejor indicador de esto parece ser la curación de la mucosa. Cada vez más, la evidencia apoya éste signo como un factor predictivo para el curso de la enfermedad, por lo que la falta de curación mucosa puede representar una indicación para optimizar las estrategias terapéuticas para prevenir las complicaciones graves de la misma, cuyos objetivos universales terapéuticos tanto para la CU y EC incluyen la inducción de una respuesta rápida, el mantenimiento de la remisión libre de esteroides, lograr y mantener la curación de la mucosa completa y así evitar las complicaciones, hospitalizaciones, cirugías, y mejorar la calidad de vida del paciente, por lo que el tratamiento precoz, el uso juicioso de la terapia combinada, evitar el uso inadecuado de esteroides y la intervención quirúrgica oportuna, proporcionarían mejores resultados. A pesar que la curación de la mucosa parece ser atractiva como concepto y, lógicamente, debería conducir a mejores resultados, esto no es una práctica común en la actualidad. El argumento que la curación de la mucosa es un criterio de evaluación terapéutica, se valida con el apoyo en muchas líneas de evidencia independientes, en donde se incluye un aumento en las tasas de recaída y cirugía si no hay cura de la mucosa; al igual que la presencia de importantes ulceraciones de la mucosa después de la operación son marcadores predictivos de recaída clínica y tasas de cirugía más alta. Sin embargo, puede que no sea factible realizar una rutina repetida de endoscopias para evaluar la curación de la mucosa ya que es invasiva, requieren tiempo y capacitación del personal, con la posibilidad de complicaciones, por lo que es importante encontrar otros métodos de evaluación de la curación de mucosa para que sea adoptado en la práctica clínica de rutina.^{10,11}

Conclusiones

Se observó un alto porcentaje de curación y mejoría endoscópica con los tratamientos utilizados, lo cual guarda relación con la adherencia al tratamiento, a las estrategias de optimización como el uso de dosis adecuadas y terapias combinadas.

Indicar tratamientos eficaces en etapas tempranas de la enfermedad puede cambiar el curso de la misma.

Cuadro 1 Clasificación de Mayo para colitis ulcerosa¹⁰

GRADO	HALLAZGOS ENDOSCÓPICOS
0	Normal o enfermedad inactiva
1	Enfermedad leve: eritema, disminución del patrón vascular, leve friabilidad.
2	Enfermedad moderada: eritema acentuado, ausencia del patrón vascular, friabilidad, erosiones.
3	Enfermedad grave: sangrado espontáneo, ulceración.

Cuadro 2 Score endoscópico simplificado (SES-CD)

Variable	Íleon	Colon derecho	Colon transverso	Colon izquierdo	Recto	Total
Presencia y tamaño de las úlceras (0-3) a						Total A
Extensión de la superficie ulcerada (0-3) b						Total B
Extensión de la superficie afectada (0-3) c						Total C
Presencia de estenosis (0-3) d						Total D
SES - CD: A + B + C + D						

- a) 0: no; 1: aftas 1-5 mm; 2: úlceras 5 - 20 mm; 3: úlceras > 20 mm de diámetro.
- b) 0: ninguna; 1: < 10%; 2: 10 - 30%; 3: > 30.
- c) 0: segmento no afectado; 1: < 50%; 2: 50-75%; 3: > 75%.
- d) 0: ninguna; 1: única y franqueable; 2: múltiples y franqueables; 3: infranqueable.

La suma total nos permite clasificar al paciente en función del grado de actividad endoscópico según el valor obtenido: Remisión ≤ 3 puntos, actividad leve 4-10 puntos, actividad moderada 11-19 puntos y actividad grave ≥ 20 puntos.¹⁵

Cuadro 3 Índice endoscópico de Rutgeerts para la cuantificación de la recurrencia en la vertiente ileal de la anastomosis tras una resección ileocólica⁵

GRADO	HALLAZGO ENDOSCÓPICO
0	Sin lesiones.
1	< de 5 aftas.
2	> de 5 aftas o lesiones ulceradas a menos de 1 cm de la anastomosis.
3	Ileítis aftosa difusa en mucosa inflamada.
4	Úlceras, nódulos o estenosis.

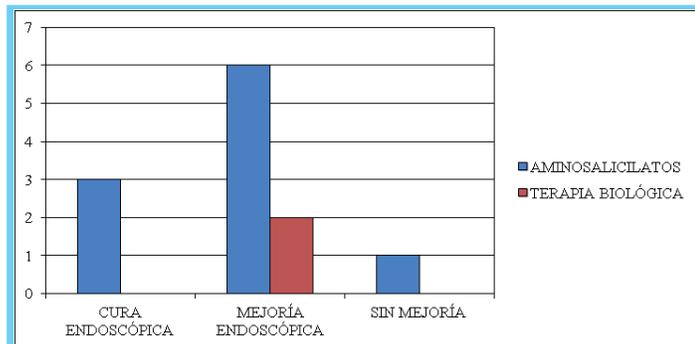


Figura 1 Pacientes con colitis ulcerosa que presentaron mucosa intestinal con/sin mejoría y cura de mucosa endoscópica según la terapia recibida

Fuente: registros médicos del Hospital Vargas de Caracas y Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo"

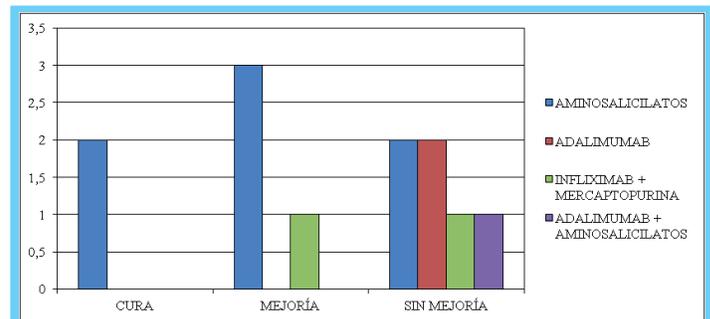


Figura 2 Pacientes con enfermedad de Crohn que presentaron mucosa intestinal con/sin mejoría y cura mucosa endoscópica según la terapia recibida

Fuente: registros médicos del Hospital Vargas de Caracas y Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo"

IMÁGENES

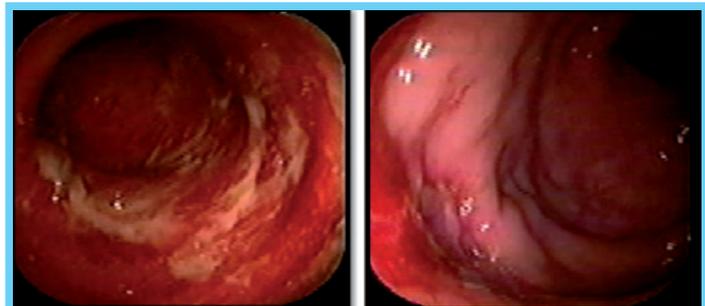


Figura 3 Paciente masculino de 16 años de edad con diagnóstico de colitis ulcerosa desde abril 2010 actualmente con Infliximab desde el 2011. PRIMERA COLONOSCOPIA ABRIL 2010 CLASIFICACIÓN MAYO 3



Figura 4 Paciente masculino de 16 años de edad con diagnóstico de colitis ulcerosa desde abril 2010 actualmente con Infliximab desde el 2011.

SEGUNDA COLONOSCOPIA ABRIL 2012 CLASIFICACIÓN MAYO 2

doscopy in the diagnosis and treatment of Inflammatory Bowel Disease". *Gastrointestinal Endoscopy* 2006;6.3(4):558-565.

11.- Schnitzler F, et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. *N Eng J Med* 2010; 362: 1383-1395.

13. Meier J, Sturm A. Current treatment of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2011;17(27):3204-3212.

14. Lim WC, Hanauer S. Aminosalicilates for induction of remission or response in Crohn's Disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010;12:CD008870.

15. Daperno M, D'haens G, Van Assche G, Baert F, Bulois P, Maunoury V, et al. Development and validation of a new, simplified endoscopic activity score for Crohn's disease: the SES-CD. *Gastrointest Endosc* 2004;60(4):505-512.

Clasificación

Area: gastroenterología

Tipo: clínico

Tema: enfermedad inflamatoria intestinal

Patrocinio: este trabajo no ha sido patrocinado por ningún ente gubernamental o comercial.

Referencias bibliográficas

1. González Y, Vera M, Calvo M, et al. Marcadores de evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal tratada con inmunomoduladores o agentes biológicos. *Gastroenterol Hepatol* 2010.
2. Stange EF, Travis SPL, Vermeire S, et al. European consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: definitions and diagnosis. *J Crohn's Colitis* 2008;2:1-23.
3. Mary JY, Modigliani R. Development and validation of an endoscopic index of the severity for Crohn's disease: a prospective multicentre study. *Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID)*. *Gut* 1989;30:983-9.
4. Modigliani R. Endoscopic severity index for Crohn's disease. *Gastrointest Endosc* 1990;36:637.
5. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, et al. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1990;99:956-63.
6. Pineton G, Peyrin-Biroulet L, Lémann M, Colombel JF. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7(1):15-29.
7. Rutgeerts P, Sandborn W, Feagan B, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Eng J Med* 2005;353:2462-2476.
8. Travis SP, Stange EF, Lemann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, Colombel JF, et al. European evidence based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. *J Crohn's Colitis* 2008;2(1):24-62.
9. Sandborn W, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. SONIC: A randomized, doubleblind, controlled trial comparing Infliximab and Infliximab plus Azathioprine to Azathioprine in patients with Crohn's Disease naive to immunomodulators and biologic therapy: *IBD Journal* 2008;14;0001.
10. Leighton JA, Chen B, Baron T, et al. "ASGE Guidelines: En-