

Guías de Práctica Clínica.

Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE

07/09/2022

Jose María Duque Alcorta. Medicina Digestiva. Edisa M. Armesto González. Medicina Digestiva

Hospital Universitario San Agustín. Avilés

El Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) publicó una guía para el tratamiento de la colitis ulcerosa en 2013[1], actualizada en 2020[2].

La mayor diferencia de la española respecto a otras guías[3-10] estriba en la aplicación de la metodología denominada GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*)[11].

La Guía se estructura en apartados.

Definiciones de la enfermedad y los criterios de extensión y gravedad para poder clasificar los escenarios clínicos.

Índice Farmacológico en el que se encuentran todos los medicamentos.

Las *44 preguntas* acerca de los diversos tratamientos en tres escenarios clínicos de la colitis ulcerosa: Tratamiento para la inducción de la remisión de un brote activo grave, tratamiento para la inducción de la remisión de un brote activo leve-moderado y tratamiento de mantenimiento de la remisión. Las respuestas corresponden a una síntesis de la evidencia, una formulación de la recomendación y un comentario del grupo elaborador. Al final hay un algoritmo de tratamiento en cada escenario.

Perspectivas, presenta 6 líneas de actuación generales para el tratamiento de la enfermedad.

Cajas de ayuda, discute acerca de las definiciones de gravedad y extensión (caja 1), los índices de actividad (caja 2), la dosis de inmunomoduladores (caja 3) y la actitud ante los niveles séricos de fármacos biológicos (caja 4).

Síntesis, a modo de índice, con la formulación de las preguntas respondidas en la guía y con una tabla-resumen de las recomendaciones con la calidad de evidencia de cada una de ellas.

Se destaca a continuación los aspectos más importantes de la guía.

Determinación de la gravedad y extensión

Ante un paciente afectado por colitis ulcerosa debemos plantearnos dos criterios: la gravedad y la extensión de la enfermedad, según la clasificación de Montreal^[12].

La gravedad define un caso de colitis ulcerosa en remisión, en brote leve, en brote moderado o en brote grave. Y para poder clasificar se utiliza la clasificación de Montreal (Severity, S) según el índice de Truelove-Witts modificado:

Remisión (S0): no hay síntomas de la enfermedad

Colitis leve (S1): cuatro o menos deposiciones con sangre sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la VSG (velocidad de sedimentación globular)

Colitis moderada (S2): criterios intermedios entre la leve y la grave.

Colitis grave (S3): seis o más deposiciones con sangre, fiebre (>37.5 °C), leucocitosis (>13000), taquicardia (>90lpm), anemia (Hb<10.5 g/dl), aumento de VSG (>30 mm/h) con signos de afectación sistémica grave.

La extensión (E) de la enfermedad puede variar, con el tiempo, de una afectación limitada a otras más extensas. Se define como:

Proctitis ulcerosa. (E1): afecta al recto distal a la unión de recto-sigma.

Colitis ulcerosa izquierda (E2): afecta al colon izquierdo distal al ángulo esplénico.

Colitis ulcerosa extensa (E3) afecta hasta tramos proximales al ángulo esplénico.

La guía española asume las definiciones recogidas en la europea de la ECCO acerca de:

Remisión de un brote: resolución completa de los síntomas (criterio clínico) con una curación de la mucosa (criterio endoscópico).

Respuesta de un brote: mejoría significativa clínica y/o endoscópica sin alcanzar la remisión.

Corticodependencia: la imposibilidad de disminuir la dosis de corticoides por debajo de 10 mg/día de prednisona tras tres meses de tratamiento o recidiva en menos de tres meses tras los corticoides.

Corticorresistencia o corticorretractariedad: la ausencia de respuesta clínica a pesar de esteroides a dosis plenas (1 mg/kg/día de prednisona) durante cuatro semanas. En los brotes graves, se reducen los periodos a tres o cinco días para acelerar las decisiones terapéuticas.

Tratamiento de inducción de la remisión de un brote grave de colitis ulcerosa

Los brotes graves de la colitis ulcerosa precisan ingreso hospitalario.

Desde el primer día, se fijará el momento para evaluar la respuesta a los tratamientos entre el tercer y el quinto día. El índice de Ho predice la posibilidad de respuesta a los esteroides en atención al número de deposiciones, la existencia de una dilatación del colon y de una hipoalbuminemia menor que 3 g/dl.

En los estudios diagnósticos iniciales se deben incluir las pruebas que descartan causas distintas que un brote (coprocultivos y toxina de Clostridioides difficile en heces), de corticorretractariedad (rectoscopia con biopsia para detectar Citomegalovirus (CMV)) o de contraindicaciones de las alternativas terapéuticas (magnesio o colesterol, HTA, epilepsia, insuficiencia renal para la ciclosporina o cribado de tuberculosis u otras infecciones latentes, enfermedades desmielinizantes, insuficiencia cardiaca o tumores para el infliximab).

Entre las medidas generales son ineludibles:

La prevención de tromboembolismo mediante la administración subcutánea de heparina de bajo peso molecular a toda colitis ulcerosa ingresada.

Una nutrición adecuada. Se evitará en lo posible la dieta absoluta.

El tratamiento específico consiste en:

En la mayoría de los casos el tratamiento inicial son los corticoides intravenosos a una dosis equivalente a 1 mg/kg/día de prednisolona. No hay datos para recomendar dosis mayores y la pauta de administración (en dosis única o repartida o en perfusión continua) no afecta a la eficacia.

En caso de corticorretractariedad en el 3^o-7^o día se progresa a ciclosporina o infliximab. Ambos fármacos presentan una eficacia y una tasa efectos adversos equivalentes. Los criterios de elección dependen tanto de las contraindicaciones de cada uno como de los factores individuales del paciente.

La ciclosporina intravenosa inicial de 2 mg/kg/día se ajusta hasta los 4 mg/kg/día en función de la respuesta clínica, los efectos adversos (10%) y los niveles séricos entre 150-350 ng/ml.

El infliximab intravenoso a 5 mg/kg en las semanas 0, 2 y 6. Aunque, hay pautas aceleradas de 10 mg/kg en las semanas 0, 1 y 3 con una mejor tasa de respuesta. Así, se opta por un ajuste de dosis flexible según las circunstancias de cada caso.

Si no se consigue la remisión en el plazo de 5-10 días se puede valorar la indicación del fármaco no usado (ciclosporina o infliximab) o la colectomía. La colectomía se debe considerar en caso de perforación, megacolon tóxico de 72 horas de evolución y la hemorragia digestiva grave e incoercible.

Tratamiento de inducción de la remisión de un brote leve-moderado de colitis ulcerosa

En una primera evaluación, se debe establecer la gravedad, la extensión de la enfermedad y la información disponible acerca de la respuesta y la tolerancia del paciente a los tratamientos previos.

Una *proctitis ulcerosa leve-moderada (Montreal E1)* se trata con mesalacina tópica rectal con evaluación de la respuesta en 1-4 semanas (según la gravedad). Si no hay remisión, se asocian corticoides rectales y/o mesalacina oral. Y si fracasa en otras 1-4 semanas, se progresará prednisona oral 1 mg/kg.

Una *colitis izquierda o extensa (Montreal E2 o E)*, se trata con los salicilatos orales asociados con la administración tópica rectal. Con progresión similar a la previa en caso de ausencia de respuesta.

Los salicilatos, mesalacina y sulfasalacina vía oral son la primera línea de tratamiento de un brote leve-moderado de colitis ulcerosa. La dosis mínima que se debe usar es de 2,4g/día y la óptima es de >3g/día en una dosis única diaria, aunque en brotes moderados podría precisar >4,8g/día.

Los salicilatos rectales como supositorios (hasta recto), espuma (hasta sigma) o enema (hasta ángulo esplénico) se elegirán en función de la tolerancia del paciente y la extensión de la enfermedad.

Si no hay respuesta a los salicilatos o en brotes moderados se indican los esteroides sistémicos por vía oral a dosis de 1 mg/kg/día o los tópicos por vía oral, beclometasona a dosis de 5mg/día (también se utiliza 5 mg/12 horas).

Ante los signos de corticodependencia se elige entre distintas opciones:

Las tiopurinas (azatioprina, mercaptopurina y tioguanina) asociadas con una reinducción de esteroides o con anti-TNF considerando los 3 meses que precisan para el inicio de su acción. O valorar el inicio de anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab), vedolizumab, ustekinumab o tofacitinib teniendo en cuenta

antecedentes del paciente que supongan contraindicaciones para algún fármaco, la respuesta o tolerancia a terapéutica previa, los efectos adversos e incluso aspectos económicos.

Ante un brote leve-moderado corticorrefractario, las opciones son similares excepto que las tiopurinas asociadas con esteroides no tienen cabida.

En proctitis refractarias a esteroides, se puede utilizar el tacrolimus recta la dosis de 1,5 mg/12 horas durante 8 semanas.

El tofacitinib está indicado en un brote moderado-grave corticodependiente/resistente a 10 mg/12 horas por vía oral durante 8 semanas.

Otra posibilidad son los antiTNF como el infliximab a 5 mg/kg por vía intravenosa en las semanas 0, 2 y 6 semanas, el adalimumab a 160/80/40 mg cada 15 días por vía subcutánea o el golimumab a 200mg/100 mg en 0 y 2 semanas.

La antiintegrina leucocitaria, anti $\alpha_4\beta_7$, vedolizumab a 300 mg en semanas 0, 2, 6 por vía intravenosa, o el anti Interleukinas 12 y 23, ustekinumab a 6 mg/kg intravenoso seguido de 90 mg subcutánea a las 8 semanas, también pueden ser considerados.

Tratamiento de mantenimiento de la remisión de la colitis ulcerosa

El tratamiento de mantenimiento de la colitis ulcerosa debe garantizar un buen control de la inflamación que se revisa periódicamente con endoscopia (invasiva y cara) y/o análisis séricos y la calprotectina fecal, de acuerdo con el consenso STRIDE[13].

Los salicilatos son la primera opción a dosis de >2g/día de mesalacina en una dosis diaria. En una colitis izquierda, se pueden emplear los salicilatos tópicos (supositorio, espuma o enema) con una dosis mínima de 1g, 2-3 veces por semana, atendiendo a la tolerancia y opinión del paciente.

En el caso de mantenimiento de la remisión en corticodependencia o corticorrefractariedad:

Las tiopurinas como la azatioprina a dosis de 2.5-3 mg/kg/día o la mercaptopurina a 1-1.5 mg/kg/día vía oral en dosis única son el tratamiento indicado en casos de corticodependencia a pesar de la mesalacina.

El tofacitinib es eficaz en el mantenimiento de la remisión de un brote moderado-grave inducida con tofacitinib a una dosis de 5 mg/12 horas vía oral. Pero aún no está clara su posición respecto a otros

tratamientos como los biológicos. El aumento de incidencia de herpes zoster será reducido con la vacunación y no se debe usar con otros inmunomoduladores.

Para el mantenimiento de la remisión tras un brote leve-moderado inducida por biológicos: un anti-TNF (infliximab, adalimumab o golimumab), el vedolizumab o el ustekinumab. Se puede seguir con el mismo fármaco utilizado en la inducción de la remisión tal y como se precisa a continuación:

Infliximab a 5 mg/kg/día por vía intravenosa cada 8 semanas asociado o no con una tiopurina durante 6-12 meses.

Adalimumab a 40 mg/15días por vía subcutánea.

Golimumab a 100 mg/4 semanas vía subcutánea.

Vedolizumab a 300 mg/8semanas vía intravenosa.

Ustekinumab a 90 mg/8-12 semanas vía subcutánea.

Tanto el vedolizumab como el ustekinumab, tienen un perfil de seguridad con menos efectos adversos, una menor inmunogenicidad y menores tasas de pérdida de respuesta que los antiTNF.

En los casos de mantenimiento de la remisión tras un brote grave inducido por ciclosporina, el tratamiento más habitual son las tiopurinas (azatioprina o mercaptopurina) asociado con ciclosporina oral durante los primeros 3 meses, a la espera del inicio de acción de aquéllas. No se recomienda el uso indefinido de mantenimiento con ciclosporina debido a sus efectos adversos a largo plazo.

Bibliografía:

[1] Fernando Gomollón, Santiago García-López, Beatriz Sicilia, Javier P. Gisbert, Joaquín Hinojosa y en representación del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa or Spanish Group for Working on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). Guía clínica GETECCU del tratamiento de la colitis ulcerosa elaborada con la metodología GRADE. Gastroenterol Hepatol. 2013; 36: 483 e1-e46

[2] Beatriz Sicilia, Santiago García-López, Yago González-Lama, Yamile Zabana, Joaquín Hinojosa, Fernando Gomollón, en representación del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa o Spanish Group for Working on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE. Gastroenterol Hepatol. 2020;43(Supl 1):1-57

[3] Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Gastroenterology consensus guidelines on the management of Inflammatory Bowel Disease in adults. Gut 2019; 68: s1-106

[4] Ko CW, Singh S, Feuerstein JD, Falck-Ytter C, Falck-Ytter Y, Cross RK, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Mild to-Moderate Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2019; 156: 748-64

[5] Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. Am J Gastroenterol 2019; 114: 384-413

[6] Bernstein CN, Eliakim A, Fedail S, Fried M, Geary R, Goh KL, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines Inflammatory Bowel Disease: Update August 2015. J Clin Gastroenterol 2016; 50: 803-18

[7] Ooi CJ, Hilmi I, Banerjee R, Chuah SW, Ng SC, Wei SC, et al. Best Practices on Immunomodulators and Biologic Agents for Ulcerative Colitis and Crohn's Disease in Asia. Intest Res. 2019; 19: 285-310

[8] Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extraintestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch. J Crohns Colitis 2017; 11: 649-70

[9] Harbord M, Eliakin R, Bettenwoth D, Kamiris K, Hatsanos K, Kopylov U, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. J Crohns Colitis. 2017;11:769-84,

[10] Raine T, Bonova, Burisch et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. J Crohns Colitis. 2022;17:2-17

[11] Javier P. Gisbert, Pablo Alonso-Coello y Josep M. Piqué ¿Cómo localizar, elaborar, evaluar y utilizar guías de práctica clínica? Gastroenterol Hepatol. 2008;3:239-57

[12] Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of Inflammatory Bowel Disease: Report of a working party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. Can J Gastroenterol. 2005;19:5A-36A,

[13] Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Ámico F, Dhaliwal J et al. Selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (STRIDE): determining therapeutic goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160:1570-83

Palabras clave:

colitis ulcerosa
tratamientos
salicilatos
corticoides
inmunosupresores
biológicos

Autores:

Beatriz Sicilia, Santiago García-López, Yago González-Lama, Yamile Zabana, Joaquín Hinojosa, Fernando Gomollón, en representación del Grupo Español de Trabajo de Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa o Spanish Group for Working on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43 (Supl 1):1-57

Nº:11 de 2022