

Colitis ulcerosa corticorretractaria en puerperio. Reporte de un caso clínico

Pilar Manterola L.¹, Rodrigo Irrarrázaval del C.^{1,3}, Claudia Mardones E.²,
Carolina Heredia P.^{1,3} y Raúl Araya J³

Corticorefractory ulcerative colitis in a puerperal woman. Clinical report

For patients with bloody diarrhea, one of the possible diagnoses is ulcerative colitis. The case under analysis corresponds to a puerperal 19 year old woman, without any known medical record, presenting a fulminant pancolitis 40 days after delivery. The patient was admitted in the emergency room of "Hospital Militar" of Santiago, as a consequence of an important bloody diarrhea. She had hypotension, tachycardia and anemia, without fever so she was admitted into the Critical Care Unit. Abdominal CT showed that the colon was entirely dilated. Furthermore, the complete colonoscopy revealed pancolitis and pseudopolyps. There was no clinic improvement with the use of antibiotics, systemic steroids, oral 5-ASA, 5-ASA enemas and steroid enemas. The patient remained with bloody diarrhea; hence, infliximab treatment was started. She presented a satisfactory evolution, reducing the number of bowel movements and bleeding episodes. The biopsy confirmed ulcerative colitis. Treatment options for severe colitis that do not respond to steroids after 72 hours are: ciclosporin, anti-tumor necrosis factor therapy (infliximab) and surgery (colectomy). Anti-TNF, specifically infliximab, has shown response in 70% of fulminant colitis. For this purposes, the use of infliximab resulted in positive evolution with resolution of symptoms.

Key words: Ulcerative colitis, puerperium, corticorefractory, infliximab.

¹Universidad de los Andes, Santiago de Chile.

²Universidad de Valparaíso, Santiago de Chile.

³Hospital Militar, Santiago de Chile.

Recibido: 13 de noviembre de 2012
Aceptado: 5 de marzo de 2013

Correspondencia a:

Dr. Rodrigo Irrarrázaval del Campo
Armando Jaramillo
1491. Dpto. 401,
Vitacura, Santiago.
Tel. (+569) 82295030
E-mail: irrazavalrodrigo@yahoo.com

Introducción

A continuación se presenta el caso de una paciente con colitis ulcerosa (CU) que debuta en el período puerperal, con una evolución corticorretractaria. La CU constituye parte del diagnóstico diferencial de diarrea con sangre. En general, la edad de presentación de la CU coincide con el período fértil de la mujer. La fertilidad no parece afectarse en mayor medida por la presencia de enfermedades inflamatorias intestinales (EII)^{1,2}, por lo tanto, no es extraño que coexistan el embarazo y una EII antigua o en debut. Es por esta razón que resulta relevante estudiar cómo se relacionan estas condiciones. Las EII durante el embarazo se asocian a un aumento de morbilidad fetal (parto prematuro y retardo del crecimiento intrauterino)^{3,4,5}, pero no de aborto espontáneo, óbito fetal o muerte neonatal³. Tampoco parece que hay evidencia de aumento del riesgo de enfermedades congénitas.

El caso que se discute a continuación trata de un probable debut de una CU en una mujer cursando puerperio. Específicamente durante el puerperio aparentemente existe un mayor riesgo para el desarrollo tanto de una crisis como el debut de una EII, aunque este aumento del riesgo se ha asociado más a la sus-

pensión de tratamiento que a condiciones propias del período⁶, incluso, en el caso del período de lactancia podría ser un factor protector^{7,8}. La lactancia tiene beneficios probados para el lactante^{9,10}, entre otros, disminuye el riesgo de desarrollar algunas patologías autoinmunes. Entre éstas, se han descrito beneficios en el asma¹¹, la dermatitis atópica¹², la rinitis alérgica¹³, y la diabetes *mellitus* tipo 1¹⁴, enfermedades infecciosas e incluso a largo plazo en síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares¹⁵. Por lo tanto, es de vital importancia evaluar las terapias más adecuadas para esta situación, permitiendo que no se interrumpa la lactancia materna dentro de los primeros meses de puerperio.

Con respecto a la fisiopatología de la relación entre el puerperio y las enfermedades autoinmunes en general, se ha visto que la prolactina tiene un rol esencial para el funcionamiento adecuado del sistema inmune. Sin embargo, no se ha identificado el mecanismo a través del cual la prolactina podría interferir en la evolución y/o desarrollo de una enfermedad autoinmune. La mayor parte de los estudios se han centrado en la artritis reumatoidea (AR), relacionando el mayor nivel de prolactina nocturna con el empeoramiento de los síntomas durante la noche. En los pacientes con AR

Casos Clínicos

el patrón y periodicidad de secreción de prolactina está claramente alterado, a diferencia de otras enfermedades osteoarticulares crónicas inflamatorias no autoinmunes (osteomielitis). Se desconoce si este patrón alterado es una manifestación o es un mecanismo fisiopatológico para el desarrollo de la AR. Sí se cree que tiene un rol en el deterioro y peor pronóstico de la AR, por lo que tendría quizás un rol en el desarrollo de futuras terapias¹⁶.

Caso clínico

Se trata de una mujer de 19 años sana, primípara en lactancia que cursó con embarazo fisiológico de término, sin complicaciones. Como antecedente, dos meses previo a su embarazo presentó por una semana, cuatro episodios diarios de diarrea con sangre escasa, sin fiebre ni dolor abdominal, autolimitados.

Desde la primera semana del post parto evolucionó con “loquios de mal olor” por lo que recibió varios esquemas antibióticos (entre ellos amoxi-clavulánico, clindamicina y cloranfenicol). Posteriormente, inició un cuadro de dolor abdominal epigástrico de carácter urente asociado a dolor hipogástrico de mediana intensidad, por lo que se agregaron antiinflamatorios no esteroideos en forma intermitente.

Concomitantemente al uso de antiinflamatorios, inició un cuadro de diarrea con sangre de dos semanas

de evolución, primero de baja cuantía pero que fue aumentando hasta presentar rectorragia importante. Debido a lo anterior, a los 40 días del parto consultó en el Hospital Militar. Al ingreso en el Servicio de Urgencia se encontraba hipotensa (86/59 mmHg), taquicárdica (168 latidos por min) y afebril. Al laboratorio inicial destacaba anemia normocítica moderada, elevación de parámetros inflamatorios e hipoalbuminemia moderada (Tabla 1). (Índice de actividad de Truelove-Witts compatible con actividad grave).

Se hospitalizó en la Unidad de Tratamientos Intermedios (UTI) con diagnóstico de *sepsis* de foco abdominal, observación de infección por *Clostridium difficile* y hemorragia digestiva baja. Se inició aporte de volumen (cristaloides), transfusión de hemoderivados y antibióticos (ceftriaxona 2 g endovenoso al día + metronidazol 500 mg cada 8 h endovenoso + vancomicina 250 mg cada 6 h por vía oral).

Exámenes a destacar

- Endoscopia digestiva alta: normal, sin sangrado.
- Tomografía computada (TC) de abdomen: engrosamiento concéntrico parietal difuso del colon, de predominio cecal (diámetro luminal 66 mm) y colon ascendente hasta el canal rectal, asociado a aumento de la densidad del tejido adiposo pericólico y signos de hiperemia de la vasa recta, sin perforación ni colecciones, compatible con pancolitis, sugerente de colitis pseudomembranosa (Figuras 1, 2 y 3).
- Rectoscopia: mucosa hemorrágica, eritematosa y edematosa, sugerente de enfermedad inflamatoria intestinal (EII). (Score 3 Clasificación de Mayo). Se tomó biopsias.
- Exámenes microbiológico en Tabla 1.

En base a los hallazgos macroscópicos de la rectoscopia, sugerentes de EII, se indicó hidrocortisona 100 mg cada 8 h endovenoso al tercer día de su ingreso. Evolucionó con pérdidas intestinales importantes (2.500 cc de rectorragia en 24 h) y deterioro hemodinámico, por lo que se trasladó a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) a los 5 días de su ingreso al Hospital.

En UCI no requirió ventilación mecánica y presentó buena respuesta a volumen y transfusiones. Se cambió la terapia por metilprednisolona 62,5 mg endovenoso al día para asegurar potencia antiinflamatoria adecuada. Además, se indicó salicilatos (sulfasalazina 1 g cada 8 h oral y espuma de mesalazina una vez al día rectal) y enema rectal de hidrocortisona. Se decidió no iniciar tratamiento anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF), con infliximab ni inmunosupresores (ciclosporina), en espera de la biopsia que confirmara el diagnóstico. Tampoco se optó por cirugía, ya que a pesar del megacolon según la TC de abdomen no

Tabla 1. Exámenes de laboratorio inicial y resultados microbiológicos

Examen	Resultado
Hematocrito	27,7%
Hemoglobina	8,8 mg/dL
Volumen Corpuscular Medio	93 fL
Leucocitos	9.600/μL
Neutrófilos	74%
VHS	120 mm/h
Proteína C Reactiva	204 mg/L (valor normal hasta 1,6 mg/L)
Creatinina	1,12 mg/dL
Albúmina	2,4 mg/dL
Lactato venoso	32 mmol/L
ELISA <i>Clostridium difficile</i>	Negativo*
Coprocultivo corriente	Negativo
Coprocultivo especial (<i>Campylobacter/Yersinia</i>)	Negativo
Coproparasitológico seriado	Negativo
Antigenemia <i>Citomegalovirus</i>	Negativo
Hemocultivos	Negativos

*Toxina para *clostridium* solicitada en dos oportunidades, en ambas negativa.



Figura 1. Scout of View. Se demuestra dilatación del polo cecal asociado a engrosamiento difuso de la pared de colon caracterizada por el signo de la huella dactilar "thumb printing sign".

evolució con signos peritoneales y nunca requirió drogas vasoactivas, prefiriéndose evaluar la respuesta a la terapia médica.

El resultado de la biopsia tomada en la rectoscopia no fue categórico, ya que informó colitis crónica ulcerada con un pseudopólipo que podría corresponder a EII (no se observaron cuerpos de inclusión de *Cytomegalovirus* en los cortes y no se realizó estudio de inmunohistoquímica).

Debido a la falta de un diagnóstico histológico preciso y en virtud de la persistencia de rectorragia importante (hasta 11 episodios diarios, volumen total 3,5 litros al día), al quinto día de tratamiento esteroide se realizó una colonoscopia para la toma de muestras y evidenciar la extensión de la afectación. Ésta mostró mucosa edematosa con lesiones sugerentes de pseudopólipos e íleon libre de enfermedad. En base a la persistencia del cuadro y dado los hallazgos de la colonoscopia, se consideró como una colitis corticorrefractaria y se decidió al octavo día de hospitalización, tratar a la paciente con infliximab (5 mg/kg endovenoso). La elección de infliximab fue en virtud de su utilidad frente a crisis graves tanto de CU como de Enfermedad de Crohn, a diferencia de la ciclosporina donde su utilidad se reserva para CU. Por otro lado, la opción quirúrgica se planteó como terapia de rescate frente a la posibilidad de fracaso con infliximab.

Tras la administración de la primera dosis evolucionó con disminución de los episodios de diarrea (de 11 a 6) y escasa sangre, asociado a mejoría de hematocrito (15 a 31%). El informe de la biopsia de la



Figura 2. Corte coronal de TC con contraste endovenoso. Se observa dilatación del polo cecal hasta 7,8 cm de diámetro asociado a moderado engrosamiento de la pared colónica y a edema de la submucosa. Hay abundante contenido fecal en el colon derecho.



Figura 3. Corte axial de TC con contraste endovenoso. Se demuestra engrosamiento moderado del colon de predominio en el polo cecal, el que se encuentra además dilatado. Se rodea de discreto edema peri-colónico.

colonoscopia fue: colitis crónica ulcerada compatible con EII (colitis ulcerativa).

A los 12 días del ingreso fue trasladada a UTI debido a una mayor estabilidad, y se cambió a terapia oral (prednisona 40 mg al día oral y azatioprina 100 mg por día). Por motivos previsionales la paciente fue trasladada a una institución del sistema público (Hospital del Salvador). Los últimos exámenes en Hospital Militar fueron: hematocrito 31,5%; hemoglobina 10,5 g/dl; leucocitos 17.400 / μ L; neutrófilos 80%; velocidad de sedimentación 8 mm/h; proteína C reactiva 8 mg/L y albúmina 3 g/dL.

Tras cumplir en total 24 días de hospitalización, al alta del Hospital del Salvador se encontraba en buenas condiciones, tránsito intestinal una vez al día, sin diarrea ni rectorragia. No se administró el segundo y

Casos Clínicos

tercer curso de infliximab. Quedó con indicación de prednisona 10 mg al día oral que se suspendió a los 15 días, azatioprina 100 mg por día oral, sulfasalazina 1 g cada 6 h oral y ácido fólico 1 mg por día oral.

Actualmente se encuentra bien, no ha vuelto a tener diarrea, rectorragia, ni dolor abdominal. Está recibiendo azatioprina 100 mg al día oral y sulfasalazina 1 g cada 6 h oral, y se encuentra en controles por gastroenterología en Hospital del Salvador.

Discusión

Este caso representa un desafío diagnóstico. Los antiinflamatorios no esteroidales (AINEs) son capaces de producir colitis inespecífica que se manifiesta como diarrea y rectorragia que ceden luego de suspender los AINEs^{17,18}. La paciente usó antiinflamatorios, y el cuadro clínico era compatible a una colitis inespecífica por AINEs, pero no respondió al suspender estos fármacos.

El uso de antibióticos previo al evento también hace sospechar una diarrea por disbiosis, por lo que se decidió tratar como una diarrea por *clostridium*, sospechando una colitis pseudomembranosa. Sin embargo, la presencia de rectorragia, la ausencia de toxina *clostridium* y la ausencia de pseudomembranas en la rectoscopia, además de la mala respuesta a terapia antimicrobiana también nos alejan de esta posibilidad. El otro cuadro asociado a *clostridium* sería una colitis fulminante con megacolon tóxico, pero los resultados para toxina de *clostridium* fueron negativos, no se obtuvo una respuesta favorable a Metronidazol ni Vancomicina, y finalmente la biopsia confirmó otra etiología^{19,20,21}.

El diagnóstico de CU parece lo más probable, dados los antecedentes previos de diarrea y rectorragia, la presencia de pancolitis sin compromiso ileal, la apariencia de pseudopólipos y la histología compatible.

Otras patologías que podrían explicar este cuadro clínico son Infección por *yersinia*, Esquistosomiasis crónica, Amebiasis, Tuberculosis intestinal, Colitis isquémica, Colitis actínica, Crohn en colon²².

Cabe destacar que la infección por *citomegalovirus* en CU es muy relevante, ya que se asocia a cuadros graves o corticorrefractarios. Dada la alta prevalencia de infección por *citomegalovirus* en la población general y que además los valores de inmunoglobulina G (IgG) no cambian en las reactivaciones, la serología con IgG para *citomegalovirus* tiene una relevancia limitada ante la sospecha de una reactivación viral. En este caso, una serología negativa al menos tiene una alta sensibilidad para descartar una exposición previa a *citomegalovirus*. En la biopsia no se describieron inclusiones de citomegalovirus, examen que tiene alta especificidad, pero muy baja sensibilidad (10-87%)²³.

Este caso corresponde a un caso de colitis ulcerosa corticorrefractaria, grave según los criterios de True-love-Witts. El tratamiento que existe para estos casos son los inmunosupresores, anticuerpos monoclonales y la colectomía como terapia de última línea²². Entre los inmunosupresores, la azatioprina y la 6-mercaptopurina son de categoría D para uso de embarazo según la FDA. La ciclosporina es de categoría C²⁴ y este medicamento es la primera elección en inducción en pacientes corticorrefractarios²². En el caso específico de la lactancia, hay evidencia de que los niveles de azatioprina y 6 mercaptopurina presentes en la leche materna son indetectables²⁵, por lo que sería seguro para lactantes^{24,26}. Existe poca evidencia de la seguridad de la ciclosporina en la lactancia; dentro de los inmunosupresores, se considera de los más seguros²⁷. Los anticuerpos monoclonales, específicamente el anti-TNF α (infliximab), acerca del cual existe mucha evidencia como terapia de inducción para la EII, se clasifica como categoría B. Tampoco existe mucha evidencia en la lactancia, pero se considera segura²⁷. Se ha reportado respuesta de hasta 70% (95% IC 66-75%)²⁸. En este caso, hubo buena respuesta a infliximab, con desaparición de diarrea y rectorragia y buena evolución posterior. En este caso, ante la buena respuesta clínica sólo se usó una dosis de infliximab, pero la bibliografía existente sugiere que debieran ser tres dosis.

Agradecimientos

Dr. Giancarlo Schiappacasse, Servicio de Radiología, Hospital Militar de Santiago.

Dr. Marcelo Ojeda, Servicio de Radiología, Hospital Militar de Santiago.

Resumen

La colitis ulcerosa (CU) constituye parte del diagnóstico diferencial de diarrea con sangre. A continuación se presenta un caso de CU fulminante en una mujer de 19 años, puerpera de 40 días, sin antecedentes mórbidos conocidos. Inició diarrea con sangre por lo que consultó en el Hospital Militar de Santiago. Al momento de consultar se encontraba con hipotensión, taquicardia, anemia y sin fiebre por lo que ingresó a la Unidad de Paciente Crítico. En la Tomografía Computada de abdomen se informa dilatación pancolónica. En la colonoscopia se informa como pancolitis con presencia de pseudopólipos. Se inició terapia con antibióticos, corticoides sistémicos, salicilatos (5 ASA) oral y en enemas, y esteroides en enemas; sin respuesta clínica, por lo que se decide iniciar infliximab. Evolucionó con progresiva disminución de diarrea. Finalmente la biopsia fue compatible con colitis ulcerosa. Las alternativas terapéuticas frente a

colitis grave que no responde a esteroides en 72 h son: ciclosporina, terapia con anticuerpos monoclonales (infiximab) y cirugía (colectomía). Específicamente, los anticuerpos contra factor de necrosis tumoral (anti-TNF) han mostrado una respuesta clínica de 70% de

las colitis fulminantes. En este caso, el uso de infiximab permitió una adecuada evolución con resolución de los síntomas.

Palabras clave: Colitis ulcerosa, puerperio, corticorrefractaria, infiximab.

Referencias

- Willoughby CP, Truelove SC. Ulcerative Colitis and Pregnancy. *Gut* 1980; 21: 469-74.
- Anderson JB, Turner GM, Williamson RCN. Fulminant ulcerative colitis in late pregnancy and the puerperium. *J R Soc Med* 1987; 80: 492-4.
- Cornish J, Tan E, Teare J, Teoh T, Rai R, Clark S, Tekkis P. A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56: 830-7.
- Larzilliere I, Beau P. Chronic inflammatory bowel disease and pregnancy. Case control study. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22: 1056-60.
- Dominitz JA, Young JC, Boyko EJ. Outcomes of infants born to mothers with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 641-8.
- Kane S, Lemieux N. The role of breastfeeding in postpartum disease activity in women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 102-5.
- Moffatt D, Ilnyckyj A, Bernstein C. A Population-based study of breastfeeding in inflammatory bowel disease: initiation, duration, and effect on disease in the postpartum period. *Am J Gastroenterol* 2009; 104: 2517-23.
- Klement E, Cohen R, Boxman J, Joseph A, Reif S. Breastfeeding and risk of inflammatory bowel disease: a systematic review with meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2004; 80: 1342-52.
- Breastfeeding the use of human milk. American Academy of Pediatrics. Work Group on Breastfeeding. *Pediatrics* 1997; 100: 1035-9.
- Kramer MS, Aboud F, Mironova E, Vanilovich I, Platt RW, Matush L, et al. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2008; 65: 578-84.
- Gdalevich M, Mimouni D, Mimouni M. Breast-feeding and the risk of bronchial asthma in childhood: a systematic review with meta-analysis of prospective studies. *J Pediatr* 2001; 139: 261-6.
- Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 520-7.
- Mimouni BA, Mimouni D, Mimouni M, Gdalevich M. Does breastfeeding protect against allergic rhinitis during childhood? A meta-analysis of prospective studies. *Acta Paediatr* 2002; 91: 275-9.
- Gerstein HC. Cow's milk exposure and type I diabetes mellitus. A critical overview of the clinical literature. *Diabetes Care* 1994; 17: 13-9.
- Robinson S, Fall C. Infant nutrition and later health: A review of current evidence. *Nutrients* 2012; 4: 859-74.
- Chikanza IC, Petrou P, Chrousos G, Kingsley G, Panayi GS. Excessive and dysregulated secretion of prolactin in rheumatoid arthritis: immunopathogenetic and therapeutic implications. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 445-8.
- Genta RM. The sad NSAID colon. *Adv Anat Pathol* 1999; 6: 213-7.
- Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. *Gastroenterology* 1993; 104: 1832-47.
- Cohen SH, Gerding DN, Johnson S, Kelly CP, Loo VG, McDonald LC, et al. Clinical Practice Guidelines for *Clostridium difficile* infection in Adults: 2010 Update by the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA) and the Infectious Diseases Society of America (IDSA). *Infect Control Hosp Epidemiol* 2010; 31: 431-55.
- Vaishnavi Ch. Clinical spectrum and pathogenesis of *Clostridium difficile* associated diseases. *Indian J Med Res* 2012; 131: 487-99.
- Briceño I, García P, Álvarez M. Diarrea asociada a *Clostridium difficile*: Evaluación de varios métodos de diagnóstico. *Rev Chil Infect* 2000; 7: 313-20.
- Bernstein Ch, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, et al. Enfermedad inflamatoria intestinal: una perspectiva global. Guías Mundiales de la Organización Mundial de Gastroenterología. 2009. Disponible en <http://www.worldgastroenterology.org/inflammatory-bowel-disease.html> [Consultado el 13 de noviembre de 2012].
- Garrido E, Carrera E, Manzano R, López-Sanroman A. Clinical significance of cytomegalovirus infection in patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2013; 19: 17-25.
- Moffatt D, Bernstein Ch. Drug therapy for inflammatory bowel disease in pregnancy and the puerperium. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 2: 835-47.
- Moretti ME, Vergee Z, Ito S, Koren G. Breastfeeding during maternal use of azathioprine. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 2269-72.
- Stengel JZ, Arnold HL. Is infiximab safe to use while breastfeeding? *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3085-7.
- Bernick SJ, Kane S. Drug transfer to the fetus and to the breastfeeding infant: what do we know? *Curr Drug Deliv* 2012; 9: 350-5.
- Gisbert JP, González-Lama Y, Mate J. Systematic review: infiximab therapy in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 25: 19-37.