



Órgano Oficial de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva

01. INTRODUCCIÓN

02. PROGRAMA DE FORMACIÓN

03. TEMAS

- TEMA 1. Actualización fisiopatológica de la EII.
- TEMA 2. Clasificación de Montreal de la EII y sus implicaciones clínico-terapéuticas.
- TEMA 3. Diagnóstico genético en la EII.
- TEMA 4. Biomarcadores en la EII.
- TEMA 5. Evidencias actuales sobre las indicaciones de los salicilatos y corticoides en la EII.
- TEMA 6. Optimización en el empleo de los inmunosupresores en la EII.

- TEMA 7. Pasado, presente y futuro de las terapias biológicas en la EII.

- TEMA 8. Factores implicados en la eficacia de las terapias biológicas en la EII y en la pérdida de su efectividad.

- TEMA 9. Prebióticos, probióticos y antibióticos en la EII.

- TEMA 10. Manejo médico-quirúrgico de la enfermedad perianal.

- TEMA 11. Fertilidad, embarazo y lactancia en pacientes con EII.

- TEMA 12. Manifestaciones extraintestinales en la EII.

- TEMA 13. Abordaje terapéutico de las formas graves de colitis.

04. BOLETÍN DE LA SAPD

- Programa de Becas y Ayudas.
- Premios.



Revista Andaluza de Patología Digestiva **ONLINE**

Junta Directiva de la Sociedad de Patología Digestiva

PRESIDENTE

Juan Esteban Carretero (Almería)

DIRECTOR DE LA PÁGINA WEB

Pedro Hergueta Delgado (Sevilla)

VICEPRESIDENTES

Andalucía Oriental

Julio Pleguezuelo Díaz (Granada)

VOCALES A LA PRESIDENCIA

Manuel Jiménez Sáenz (Sevilla)

Juan de Dios Vega (Córdoba)

Andalucía Occidental

José Luis Márquez Galán (Sevilla)

Manuel Rodríguez-Téllez (Sevilla)

VOCALES DE PROVINCIAS

José Francisco Suárez Crespo (Almería)

M^a Carmen Martínez Sierra (Cádiz)

Antonio Reyes López (Córdoba)

Francisco Javier Casado Caballero (Granada)

Juan Díaz Oller (Jaén)

Manuel Ramos Lora (Huelva)

Juan Miguel Rodrigo López (Málaga)

Fco. Javier Romero Vázquez (Sevilla)

SECRETARIO

Manuel Fernández-Dovale Martín (Sevilla)

PRESIDENTE COMITÉ CIENTÍFICO

Andrés M. Sánchez Cantos (Marbella)

VICESECRETARIO

Federico Argüelles Arias (Sevilla)

Organizador Reunión SAPD 2007 - Málaga

Raúl Andrade Bellido

TESORERO

Antonio Galindo Galindo (Sevilla)

Organizador Reunión SAPD 2008 - Huelva

Héctor Pallarés Manrique

DIRECTOR DE LA REVISTA SAPD

Manuel Jiménez Sáenz (Sevilla)

Vol. 31-Nº1

Enero - Abril 2008

Periodicidad Cuatrimestral

Depósito Legal: M-26347-1978

Registro de comunicación de

soporte válido: 07/2

ISSN: 1988-317X

Edición

Sulime Diseño de Soluciones, S.L.

Edificio Centris

Glorieta Fenando Quiñones s/n

Planta Baja Semisótano BSS

módulo 7A - 41940 Tomares (Sevilla)

Tlf. 954157556

Fax. 954150041

Email: sulime@sulime.net

Web: www.sulime.net

MEDALLAS DE ORO

E. Arias Vallejo

G. Castillo Prados

T. Charlo Dupont

J. de Dios Jimena Fernández

F. Martínez Pérez

S. Morales Méndez

J. Pérez Gieb

M. Rodríguez Martínez

E. Valenzuela Casas

J. Verdejo Vivas

E. Franquelo Ramos

M. Muñoz-Ortiz

M. Fernández Dovale

J.M. Herrerías Gutiérrez

J. Huelín Benítez

M. Barranco Jiménez

G. Miño Fungarolas

A. Domínguez Macías

R. Martín-Vivaldi Martínez

F. Docobo Durántez

J. de la Cruz Esteban Carretero

L. Martín Herrera

A. Sánchez Cantos

1.º La REVISTA ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA Online publicará todos aquellos trabajos relacionados con las enfermedades del aparato digestivo procedentes de los miembros de la RAPD Online, de la cual es órgano oficial, así como de otros autores nacionales y extranjeros.

2.º Los trabajos podrán pertenecer a alguna de las siguientes categorías:

a. Originales: Trabajos que contengan la descripción de investigaciones clínicas, de técnicas instrumentales o experimentación en laboratorio que contribuyan a ampliar el conocimiento de un problema relativo al aparato digestivo.

b. Notas clínicas: Presentación de uno o más casos clínicos que, por presentar ciertas peculiaridades, supongan una aportación al conocimiento del proceso analizado.

c. Cartas al Director: Objeciones o comentarios a artículos previamente publicados en la Revista y observaciones de interés que por sus características no requieran o merezcan su desarrollo en cualquiera de los dos tipos anteriores.

d. Temas monográficos, editoriales y revisiones, que serán escritos por encargo del Comité Editorial.

3.º Los trabajos estarán redactados en castellano, y deberán enviarse en formato de texto Microsoft Word o RTF (Rich Format Text). El tipo de letra recomendable es Arial Normal con tamaño de 12 puntos. Las tablas deben realizarse con la herramienta -Tabla- (no con el uso de tabuladores y líneas de dibujo o cuadros de texto). No deben incluirse macros.

4.º En la primera página o cubierta figurará el título del trabajo, nombre y apellidos del autor o autores y cargo o títulos de éstos; seguidamente, el nombre del departamento, servicio hospitalario o cátedra e institución y lugar donde trabaja. En la esquina inferior derecha constarán el nombre y dos apellidos y la dirección postal y de correo electrónico del autor con quien debe mantenerse la correspondencia. Al pie de esa página irán las palabras clave para la búsqueda bibliográfica. Esta cubierta deberá ser escrita en una hoja aparte y no en la primera página del texto. La primera página del texto mostrará exclusivamente el título del trabajo, sin incluir los autores ni el lugar de procedencia. Después seguirá la redacción del texto en hojas independientes a las anteriores.

5.º Los originales estarán claramente divididos en los apartados de Introducción, Pacientes (material) y método, Resultados, Discusión y Bibliografía, cada uno de los cuales comenzará una nueva página en el escrito.

El Resumen figurará en hojas independientes, tras la página del título; desarrollará los puntos fundamentales del artículo, no deberá tener una extensión superior a 150 palabras y se enviará redactado en castellano e inglés. La exposición del trabajo, así como la descripción de los métodos empleados, deben permitir al lector repetir las observaciones del autor y juzgar sus conclusiones.

Las **Notas clínicas** constarán de introducción, observación clínica, discusión y bibliografía, cuyo texto no superará un total de seis folios, excluyendo la bibliografía.

Las **Cartas al Director** no deben sobrepasar dos páginas ni incluir más de diez citas bibliográficas.

6.º La **Bibliografía** citada se presentará según el orden de aparición en el texto, identificándola mediante números arábigos entre paréntesis intercalados en el lugar adecuado.

La expresión de las referencias debe ajustarse a las normas universalmente admitidas:

a. Artículo de revista: Apellidos e iniciales de los nombres de todos los autores del artículo; título del trabajo en el idioma original; abreviatura de la revista según patrón internacional; año, volumen y página primera y última del trabajo citado.

b. Libro: Apellidos e inicial del nombre del autor; título del libro; página inicial y final a que se refiere la cita; editorial, ciudad y año de publicación.

c. Capítulo de libro: Apellidos e inicial del nombre del autor del capítulo; título del capítulo; apellidos e inicial del nombre del autor o editor del libro, precedidos de la preposición «En»; título del libro;

página inicial y final a que se refiere la cita; editorial, ciudad y año de publicación.

7.º La **iconografía**, tanto si se trata de fotografías, radiografías, esquemas o gráficos, se referirán bajo el nombre genérico de figura y llevarán una sola numeración, en caracteres arábigos, según el orden de mención en el texto.

Se recomienda que no superen el número de seis en el caso de originales y tres para las notas clínicas.

Las fotografías se enviarán en formato digital TIFF (.TIF), JPEG (.JPG) o BMP. En blanco y negro o color, bien contrastadas, con una resolución adecuada (preferentemente 150-300 puntos por pulgada). En el caso de archivos JPEG deberá usarse la compresión mínima para mantener la máxima calidad. Las imágenes de radiografías, ecografías, TAC y RM deben escanearse en escalas de grises y guardarse en formato JPG. Las imágenes de endoscopia y otras deben escanearse a color. Deberán estar identificadas incluyendo en el nombre del fichero su número y apellidos del primer firmante(ej: fig1_Herrerias.jpg). Los esquemas, dibujos, gráficos o figuras se enviarán en formato digital, como imágenes o en Powerpoint, adecuadamente identificadas; Cada imagen debe llevar un pie de figura asociado que sirva como descripción. Los pies de figura, se deben entregar en un documento de texto aparte haciendo clara referencia a las figuras a las que se refieren, las imágenes pueden estar insertadas en los archivos de Word/Powerpoint para facilitar su asociación a los pies de figura, pero siempre deberán enviarse como imágenes separadas. Para las microfotografías deberá indicarse la tinción y los aumentos empleados.

8.º Las **tablas** (hasta un máximo de seis) seguirán una numeración propia en números romanos e irán confeccionadas cada una de ellas en hojas independientes, indicando al pie de las mismas el significado de las abreviaturas en caso de haberse empleado. Como ya se ha indicado, las tablas deben realizarse con la herramienta -Tabla- (no con el uso de tabuladores y líneas de dibujo o cuadros de texto).

9.º Cada autor recibirá un número de separatas impresas establecido por la Secretaría de Redacción, para lo cual se facilitará la dirección del primer firmante del trabajo. Se adjuntará una carta de certificación aclarando que se trata de una publicación electrónica, pero válida a efectos de Currículo.

10.º Los trabajos se pueden remitir de cualquiera de las dos siguientes formas:

a. Manuscrito en papel (texto y figuras: original más dos copias) más CD-ROM dirigido al Redactor Jefe de la REVISTA ANDALUZA DE PATOLOGÍA DIGESTIVA. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Virgen Macarena de Sevilla. Planta 8, Ala A/B. Avda. Dr. Fedriani, 3. 41009 Sevilla. **b.** Remitiendo el original (Word) más las figuras (Power Point, archivos de imagen) a la siguiente dirección de correo electrónico: jmhg@us.es y/o RAPDonline@sapd.es. En caso de que el tamaño del envío exceda la capacidad del correo electrónico, podrá contactarse con el webmaster de la sapd.es (webmaster@sapd.es) para una solución alternativa para la transferencia de ficheros.

En ambos casos, los trabajos irán acompañados de una carta de presentación, en la que se hará constar que no han sido publicados con anterioridad ni enviados simultáneamente a otro medio de difusión. En caso de utilizar material ya publicado es necesario adjuntar las correspondientes autorizaciones, siendo responsabilidad de los autores las consecuencias que de esta omisión pudieran derivarse.

11.º A su **recepción** se acusará recibo de los originales, asignándoles un número cuya referencia será obligada en toda la correspondencia que se mantenga sobre los mismos.

Su publicación seguirá el orden de recepción, si bien estará sometida a su aceptación por el Comité de Redacción, tras ser valorados por dos redactores.

12.º El incumplimiento de estas normas podrá ser motivo de devolución a los autores para su corrección, antes de entrar en consideración sobre su posible publicación.



Revista Andaluza de Patología Digestiva **ONLINE**

Órgano Oficial de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva
www.sapd.es

DIRECTOR

Manuel Jiménez Sáenz (Sevilla)

DIRECTOR ADJUNTO

J. M. Herrerías Gutiérrez

REDACTORES

J. L. Martín Ruiz (Endoscopia)
J. de Teresa Galván (Redactor Jefe)
M. Valenzuela Barranco (Ecografía)

SECRETARIOS DE REDACCIÓN

R. Andrade Bellido (Hepatología)
F. Docobo Durántez (Cirugía)
A. Domínguez Martín (Asistencia Primaria)
M.^a Isabel Lucena (Farmacología Clínica)
H. Pallarés Manrique (Endoscopia)
M. A. Macías Rodríguez (Ecografía)
M. Fernández-Dovale Martín (Cirugía)
M. Rodríguez Téllez (Gastroenterología)

COMITÉ DE DIRECCIÓN

J. Aguilar Reina (Sevilla)
R. Belda Poujoulet (Almería)
J. Esteban Carretero (Almería)
M. Castro Fernández (Sevilla)
M. de la Mata García (Córdoba)
J. de la Santa López (Sevilla)

A. Domínguez Macías (Huelva)
E. Franquelo Villalonga (Málaga)
J. M.^a García Gil (Granada)
J. M.^a Garijo Forcada (Jaén)
J. Huelín Benítez (Málaga)
M. Jiménez Sáez (Sevilla)

COMITÉ EDITORIAL

G. Alcaín Martínez (Málaga)
E. Baeyens Cabrera (Jaén)
A. Bonetti Munnigh (Almería)
F. Cárdenas Lafuente (Málaga)
I. Carmona Soria (Sevilla)
F. J. Casado Caballero (Granada)
M. Casado Martín (Almería)
A. Caunedo Álvarez (Sevilla)
J. de Dios Jimena Medina (Córdoba)
C. M. de Sola Earle (Málaga)
A. Domínguez Muñoz (Málaga)
J. M.^a Esteban Carretero (Cádiz)
R. Fernández Pérez (Almería)
F. J. Fernández Pérez (Málaga)
A. Galindo Galindo (Sevilla)
F. Gallego Rojo (Almería)
M. García Montero (Granada)
F. Gómez Camacho (Córdoba)
A. González Galilea (Córdoba)
P. Guerrero Jiménez (Sevilla)
J. Guilarte López-Mañas (Granada)

A. López Cano (Cádiz)
M. López-Cantarero Ballesteros (Granada)
A. Martínez Espejo (Jaén)
F. Martínez-Alcalá (Sevilla)
A. Maté Hurtado (Málaga)
F. Navarro Freire (Granada)
F. Noguerras López (Granada)
H. Pallarés Manrique (Huelva)
F. Pérez Benítez (Granada)
P. Rendón Unceta (Cádiz)
J. M. Rodríguez Láiz (Almería)
R. Romero Castro (Sevilla)
M. Romero Gómez (Sevilla)
J. Rosell Pradas (Granada)
B. Sánchez Alcalá (Jaén)
H. Sánchez Martínez (Almería)
F. Santalla Medina (Málaga)
S. Sofos Kontoyannis (Granada)
M.^a J. Soria de la Cruz (Cádiz)
F. Suárez Crespo (Almería)

COMITÉ IBEROAMERICANO

F. Bernal Sahagún (Méjico)
A. D. Jorge (Córdoba. Argentina)
M. Mascarenhas (Oporto. Portugal)
E. Monteiro (Lisboa. Portugal)
J. R. Nogueira de Rojas (Irapuato. Méjico)
S. Peña (Amsterdam. Holanda)

A. Pulpeiro (Buenos Aires. Argentina)
F. Ramalho (Lisboa. Portugal)
F. Roesch (Veracruz. Méjico)
G. Rojas de Matamoros (San Pedro de Sula. Honduras)
J. Valenzuela (Santiago de Chile. Chile)

Vol. 31-Nº1
Enero - Abril 2008

Periodicidad Cuatrimestral

01 INTRODUCCIÓN	
Introducción	07
02 PROGRAMA DE FORMACIÓN	
Programa de formación	10
03 TEMAS	
Tema 1. Actualización fisiopatológica de la EII.....	12
Tema 2. Clasificación de Montreal de la EII y sus implicaciones clínico-terapéuticas.....	15
Tema 3. Diagnóstico genético en la EII.....	21
Tema 4. Biomarcadores en la EII.....	27
Tema 5. Evidencias actuales sobre las indicaciones de los salicilatos y corticoides en la EII.....	31
Tema 6. Optimización en el empleo de los inmunosupresores en la EII.....	35
Tema 7. Pasado, presente y futuro de las terapias biológicas en la EII.....	40
Tema 8. Factores implicados en la eficacia de las terapias biológicas en la EII y en la pérdida de su efectividad.....	46
Tema 9. Prebióticos, probióticos y antibióticos en la EII.....	52
Tema 10. Manejo médico-quirúrgico de la enfermedad perianal.....	57
Tema 11. Fertilidad, embarazo y lactancia en pacientes con EII.....	64
Tema 12. Manifestaciones extraintestinales en la EII.....	70
Tema 13. Abordaje terapéutico de las formas graves de colitis.....	75
04 BOLETÍN DE LA SAPD	
Programa de Becas y Ayudas	82
Premios	83



01

Introducción



Introducción a la monografía sobre LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

Federico Gómez Camacho. Jefe de Sección de Aparato Digestivo.

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un proceso que día a día adquiere mayor relevancia en los foros científicos, esencialmente debido al notable incremento de su incidencia en nuestro medio, especialmente en personas jóvenes, la evolución crónica y por brotes de la misma y la necesidad de cirugía, a veces reiterada, todo lo cual comporta un notable gasto socio-sanitario con pérdidas de jornadas laborales e ingresos hospitalarios repetidos. Por todo ello, la EII bien merece una dedicación especial como la que hemos pretendido darle en este trabajo.

A la luz de los conocimientos actuales se puede afirmar que, en personas con cierta predisposición hereditaria, de tipo poligénico y no mendeliana, la exposición a determinados antígenos presentes en la luz intestinal, predominantemente de tipo bacteriano, ocasiona una respuesta anormal del sistema inmune de la lámina propia de la mucosa intestinal, modulada, al menos parcialmente, por algunos agentes ambientales como el tabaco, los AINES o la apendicectomía previa, todo lo cual conduciría a una inflamación crónica del tubo digestivo. En esta cadena de acontecimientos juega un papel primordial el aumento de la permeabilidad intestinal que facilitaría el contacto persistente de las células del sistema inmune con los antígenos intestinales, y la pérdida de la tolerancia a los mismos, debida, al menos en parte, a una disminución de la actividad de ciertas moléculas contrarreguladoras como el TGF- β y la IL-10. Las células presentadoras de antígeno, esencialmente los macrófagos y las células dendríticas, poseen unos receptores de membrana, (los Toll-like receptors) y otros citosólicos codificados por el gen Nod2, especializados en la identificación y captación de lipopolisacáridos, lipoproteínas y peptidoglicanos bacterianos.

El contacto entre las estructuras microbianas y estos receptores desencadena una serie de señales intracelulares que terminan activando, de forma exagerada en la EII, al factor de transcripción FNkB, el cual, al entrar en el núcleo celular, activa a los genes responsables de la liberación de las citoquinas proinflamatorias. De esta forma, la presentación de los antígenos intestinales a las células T CD4+ ocasiona una activación de las mismas, con una disminución de su apoptosis y una diferenciación que, según el perfil de citoquinas producidas, se ha denominado como respuesta Th1 en la EC (IL-2, IL-12, IL-18, TNF- α , IFN- γ) y predomi-

nantemente, aunque no exclusivamente, Th2 en la CU (IL-4, IL-5, IL-13). El reclutamiento de fagocitos sanguíneos hacia los segmentos intestinales afectados se realiza merced a diversas moléculas de adhesión (ICAM-1, ELAM-1, etc.)

A pesar de todo lo expresado hasta ahora, aún persiste un desconocimiento importante sobre la etiopatogenia y la fisiopatología de la EII, lo que motiva que, hasta fechas recientes, el tratamiento de la colitis ulcerosa (CU) y de la enfermedad de Crohn (EC) se basara exclusivamente en el empleo de sustancias con efecto antiinflamatorio sobre la pared intestinal (salicilatos y corticoides) que logran tasas bajas de remisiones clínicas y elevadas de corticodependencia. Sin embargo, los progresos en el conocimiento de los mecanismos celulares y moleculares de la inflamación, producidos en los últimos 20 años, han proporcionado algunos avances terapéuticos espectaculares. Los inmunosupresores y las llamadas terapias biológicas constituyen hoy día la terapia más eficaz en los pacientes con EII. Las nuevas líneas de investigación abarcan un espectro de fármacos cada vez más sofisticados: anticuerpos anti-TNF- α (infliximab, adalimumab, certolizumab), citoquinas antiinflamatorias recombinantes, bloqueo de las moléculas de adhesión, factores de crecimiento, terapias basadas en los ácidos nucleicos, inmunomodulación extracorpórea (aféresis), empleo de helmintos que, expandiendo la población de células T reguladoras, desviarían la respuesta Th1 hacia una Th2, terapias génicas, e incluso el trasplante autólogo de médula ósea. Todos ellos con potenciales efectos adversos graves en un número variable de pacientes. Aunque parece haber informaciones que abogan por el empleo precoz de los inmunosupresores y las terapias biológicas, aún no disponemos de la información suficiente que nos permita dilucidar qué enfermos se beneficiarían de esta modalidad terapéutica.

La sobrecarga de información médica producida a través de múltiples revistas profesionales, reuniones, congresos y fácil acceso a otras fuentes de conocimiento a través de Internet, obliga a una selección de las distintas opciones terapéuticas mediante el empleo juicioso de las mejores evidencias científicas disponibles, pero contando también con la experiencia clínica y con la decisión de los pacientes que, debidamente informados, deben implicarse en su propio tratamiento.

Deseo expresar mi más profundo agradecimiento a la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva y a su Junta Directiva por haber pensado en nosotros para la elaboración de esta monografía, en la que hemos procurado incluir temas de relevancia y, sobre todo, de marcada utilidad práctica.

También deseo agradecer la inestimable colaboración de todos y cada uno de los autores de los diferentes capítulos, cuyo esfuerzo, digno de mi mayor consideración, espero que redunde en beneficio de todos nuestros pacientes.



02

Programa de formación de residentes



PROGRAMA DE FORMACIÓN DE RESIDENTES EN APARATO DIGESTIVO. OBJETIVOS EN SU FORMACIÓN EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

Durante su rotación por la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal y por su consulta externa monográfica, el residente de aparato digestivo debe ser adiestrado para:

- 1.- Conocer los mecanismos etiopatogénicos y fisiopatológicos involucrados en la EII
- 2.- Adquirir la suficiente experiencia clínica como para sospechar la existencia de una enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente en pacientes jóvenes con dolor abdominal recidivante o con diarrea sanguinolenta.
- 3.- Discernir con la suficiente habilidad, y con un margen de error razonable, entre los síntomas debidos a una colitis ulcerosa (CU) y los secundarios a una enfermedad de Crohn (EC).
- 3.- Se familiarizará con las manifestaciones clínicas de los pacientes con EII, de forma que pueda valorar el grado de actividad de la enfermedad y la consiguiente gravedad de los síntomas, con miras a establecer el tratamiento más adecuado.
- 4.- Conocerá con precisión y sabrá interpretar las exploraciones complementarias (colonoscopia, rectoscopia, ecografía abdominal, estudios baritados alto y bajo, gammagrafía con leucocitos marcados, TAC, RMN) que debe solicitar a cada paciente, discerniendo en cada momento qué exploración le ayudará en el manejo de un paciente concreto, cuál no le servirá para nada y cuál estará incluso contraindicada.
- 5.- Será adiestrado en el diagnóstico anátomo-patológico de la CU y de la EC, debiendo participar activamente en las sesiones conjuntas con el Servicio de Anatomía Patológica, en las que presentará casos clínicos para discusión.
- 6.- Deberá conocer los distintos fármacos utilizados en el tratamiento de la EII, con especial énfasis en su forma de acción, dosis adecuada y efectos secundarios potenciales. Con arreglo a todo esto, conocerá los controles a los que debe someter a los pacientes y qué determinaciones debe solicitarles para proporcionales la mayor seguridad terapéutica posible.
- 7.- Adquirirá la experiencia suficiente para tratar adecuadamente los cuadros graves de EII (colitis graves, megacolon tóxico, fístulas, sobreinfecciones por *C. Difficile* o CMV) debiendo conocer la importancia de una estrecha colaboración con el cirujano experto en EII.
- 8.- La enfermedad perianal (EPA) posee unas características clínicas, evolutivas y terapéuticas que obligan a una individualización de su conocimiento y manejo. Es una patología médico-quirúrgica de trascendental importancia, que ocasiona notables molestias y limitaciones a los pacientes, por lo que será objeto de especial estudio por parte del residente de aparato digestivo. Debe ser adiestrado en el manejo de estos pacientes, dominando las alternativas médicas, los procedimientos diagnósticos que se deben aplicar y las alternativas quirúrgicas, sabiendo establecer el momento en que, conjuntamente con el cirujano, debe procederse a la intervención quirúrgica.
- 9.- Poseerá el suficiente conocimiento de la historia natural de la CU o de la EC como para poder decidir en un momento determinado, y ante las eventualidades clínicas que puedan aparecer, un cambio terapéutico que puede consistir en un aumento o disminución de la dosis de fármacos que reciba el paciente, o bien la adición o sustitución por otro medicamento de acción diferente.
- 10.- Es fundamental que se familiarice con el manejo de los pacientes con CU o con EC grave refractarios a los corticoides intravenosos, adquiriendo la suficiente destreza en el empleo de la Ciclosporina A y de las nuevas terapias biológicas, especialmente el Infliximab. Al tratarse de patologías con probable desenlace quirúrgico, deberá establecer contacto con el cirujano desde el momento del ingreso del paciente, decidiendo conjuntamente el mejor momento para la intervención quirúrgica (si se plantease) y conocerá las distintas alternativas quirúrgicas en cada caso
- 11.- Debe conocer las complicaciones que pueden aparecer en la CU y en la EC, estando alerta ante posibles síntomas de alarma que puedan conducir a un diagnóstico precoz de tales complicaciones, con el fin de instaurar el tratamiento adecuado lo más precozmente posible.
- 12.- Conocerá otras alternativas terapéuticas en desarrollo (Granulocitoaféresis, Adalimumab, Certolizumab,...).



03

Temas



TEMA 1. ACTUALIZACIÓN FISIOPATOLÓGICA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

María Gómez García

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Granada.

1. Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad compleja, que incluye la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU), cuyo desarrollo requiere la interacción entre factores ambientales y la flora gastrointestinal en un individuo genéticamente susceptible.

Dentro de los factores genéticos actualmente conocidos, tienen relevancia los relacionados con la inmunidad innata y con la barrera epitelial, que se tratarán en el capítulo 3. Los factores ambientales como el tabaco, las infecciones gastrointestinales y los AINE desempeñan probablemente un rol iniciador o modificador de la enfermedad. Por último, la flora gastrointestinal ejerce un papel clave pues, sin ésta, no se desarrolla la enfermedad¹⁻³.

2. Genética: se desarrolla en el capítulo 3

3. Flora y factores ambientales

3.1 Flora gastrointestinal:

El tracto gastrointestinal se encuentra poblado por una rica flora microbiana con diferentes tipos y concentraciones de bacterias que aumentan de forma progresiva desde los tramos altos hasta el intestino delgado y grueso. Ya que las bacterias intestinales son fundamentales para la vida, debe de existir un equilibrio entre una cantidad masiva de microorganismos y el sistema inmunológico local que se traduce en un estado de "inflamación fisiológica" necesario para la protección contra agentes potencialmente dañinos que puedan alcanzar la luz intestinal⁴. Este equilibrio inmunológico comienza de forma temprana en la vida, cuando las células inmunes de la mucosa reconocen por primera vez los múltiples componentes de la flora microbiana normal y establecen un estado de tolerancia hacia ella que, bajo circunstancias normales, prolonga a lo largo de toda la vida (tolerancia inmune)⁵.

3.2. Factores ambientales:

3.2.1. Tabaco: la aparición de la EC se asocia al hábito tabáquico, de forma que los pacientes fumadores activos tienen un riesgo dos veces mayor que los no fumadores de padecer la enfermedad. Además, mantener el hábito tabá-

quico se asocia a un mayor riesgo de recidiva, mayor tasa de cirugía y de recurrencia postquirúrgica y necesidad incrementada del uso de corticoides e inmunosupresores, así como de progresión del fenotipo inflamatorio al fistulizante o estenosante, mientras que dejar de fumar tiene un efecto beneficioso sobre el curso de la enfermedad; en cambio, en la CU se observa una asociación negativa entre el hábito tabáquico y la posibilidad de desarrollar la enfermedad^{6,7}. La nicotina actuaría por un mecanismo inmunosupresor no bien conocido, afectando la función de los linfocitos, macrófagos y células dendríticas, no estando claro por qué resulta beneficiosa en la CU y tremendamente perjudicial en la EC

3.2.2. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE): se ha sugerido que el consumo de AINE puede desencadenar brotes de actividad en los pacientes con EII. Los pacientes con EC y CU no activa que consumen AINE no selectivos durante cuatro semanas, tienen entre un 17 y un 28% de posibilidad de presentar una recaída clínica. Los metabolitos del ácido araquidónico sintetizados por las ciclooxigenasas (COX) 1 y 2 controlan diversas funciones en el tracto digestivo: la COX-1 modula la producción de moco y la secreción de bicarbonato y la COX-2 modula la proliferación epitelial e inhibe la adherencia leucocitaria. La PGE2 es producida en forma constitutiva por las células estromales de la lámina propia, aumentando la IL-10 de las células dendríticas, lo que armoniza la respuesta inmune hacia un tipo preferentemente Th2. Por tanto, la inhibición de una o ambas isoenzimas puede causar o retrasar la cicatrización de lesiones a lo largo del tracto digestivo y condicionar la respuesta inmune, sobre todo en un individuo genéticamente dispuesto al daño de la mucosa⁸.

3.2.3. Infecciones gastrointestinales: las infecciones del tracto digestivo se asocian con una mayor posibilidad de desarrollar EII. Después de un episodio de gastroenteritis existe un riesgo relativo (RR) mayor de desarrollar EII que es mayor para la EC (RR 4.1) especialmente durante el año siguiente a la infección (RR 6.6). Desde el punto de vista fisiopatológico, los microorganismos patógenos poseen diversos mecanismos de invasión de la mucosa intestinal y alteración de la inmunidad que, en un individuo genéticamente susceptible, pueden desencadenar un proceso inflamatorio local.

4. Inmunidad innata

El sistema inmune innato es aquella porción del sistema inmune encargada de una respuesta rápida frente a una agresión, así como de coordinar la respuesta inmune adquirida (humoral y celular) y mantener la inmunotolerancia frente a la flora y nutrientes. Para ello cuenta con un componente celular integrado por la barrera mucosa epitelial (enterocitos, células de Paneth, células troncales, células M), células dendríticas, macrófagos, células B y tejido linfoide asociado a la mucosa (MALT). También cuenta con barreras como el moco, péptidos antimicrobianos como las defensinas y el peristaltismo. Todos ellos, de forma coordinada, mediante los receptores de inmunidad innata, generarán una respuesta inflamatoria ante una señal de peligro o, si el microambiente no presenta alteración significativa, generarán señales de inmunotolerancia¹.

4.1 Receptores de inmunidad innata:

Los receptores de la inmunidad innata pertenecen a varias familias proteicas (receptores Toll Like (TLR), NOD, proteínas de unión a péptidoglicano, lectinas-C, receptores Fc y otros) que reconocen estructuras conservadas de los microorganismos (lipopolisacáridos, péptidoglicano, ADN y ARN viral, etc.).

4.1.1. Las células dendríticas y los receptores Toll Like (TLR): las células dendríticas de la mucosa son de las primeras en entrar en contacto con las bacterias intestinales, existiendo varios subtipos diferentes en el intestino y en los ganglios mesentéricos, cuya función es reconocer las bacterias intestinales, usando una serie de receptores de reconocimiento de patrones, siendo los más conocidos los TLR, que también se expresan en varias células presentadoras de antígenos (CPA) y epiteliales⁹. Hasta este momento se han descrito 12 TLR, cuyo homólogo o heterodímero se une a diferentes productos bacterianos que parecen esenciales para el reconocimiento de la flora microbiana comensal y la homeostasis intestinal, además de estar implicados en las vías de señalización intestinales, tanto en la salud como en la enfermedad¹⁰.

Se han descrito algunas alteraciones de la expresión de los TLR en la EII: el TLR-3 presenta una expresión reducida en las células epiteliales intestinales de la EC, pero no de la CU, mientras que el TLR-4 tiene una expresión fuertemente aumentada tanto en EC como en CU¹¹. También se han comunicado múltiples polimorfismos genéticos de varios TLR asociados con la EII, incluyendo el TLR-1, -2, -3, -4 y -6¹².

4.1.2. Receptores NOD: los receptores NOD1 o CARD4 y NOD2 o CARD15 pertenecen a la familia CATERPILLER (CARD, transcription enhancer, R (purine) binding, pyrin, lots of leucine repeats) y se caracterizan estructuralmente por presentar tres dominios: uno aminoterminal efector, que activa distintos factores de transcripción nuclear (NF- κ B, AP-1 y Elk 1) y modula la expresión de genes de la respuesta inflamatoria y apoptosis; otro, central (NOD) regulador, y el tercero, carboxiterminal, rico en leucinas (LRR) e implicado en el reconocimiento del ligando¹³. Ambos receptores (NOD1 y NOD2) son intracelulares: el NOD1 tiene una distribución ubicua, mientras que NOD2 se expresa constitutivamente en las células mielomonocíticas, células dendríticas y células de Paneth y, de forma inducible, en el epitelio intestinal. Su estimulación induce la secreción de múltiples mediadores inflamatorios que modularán la respuesta inflamatoria; en las

células de Paneth, el receptor NOD2 está implicado en la secreción de péptidos antibióticos (defensinas)¹³. Los polimorfismos del gen NOD2 (R702W, G908R y el 1007fs) confieren a los individuos portadores de un alelo un riesgo relativo para desarrollar la enfermedad de Crohn entre dos y cuatro veces mayor que el de la población general y, cuando son homocigotos o heterocigotos compuestos, un riesgo relativo entre quince y cuarenta veces superior¹⁴.

Los pacientes con afectación ileal tienen una expresión disminuida de las α defensinas (HD5 y HD6) en las células de Paneth en comparación con los controles sanos; estas diferencias son más marcadas en los pacientes portadores de alguno de los polimorfismos del gen NOD2 y sobre todo para los homocigotos del polimorfismo 1007fs.

4.1.3. Células epiteliales: la barrera que nos separa de la luz intestinal está compuesta mayoritariamente por enterocitos, que junto a otros tipos celulares (células troncales, células de Paneth, enterocromafines, células M, linfocitos intraepiteliales y células dendríticas), se encargan de desempeñar diversas funciones de la mucosa gastrointestinal: barrera, regeneración, absorción, secreción, defensa e inmunotolerancia. En pacientes afectados de EC y en sus familiares se ha encontrado un aumento en la permeabilidad epitelial; recientemente se ha descrito una alteración en las uniones fuertes en los pacientes con EC inactiva, que podría permitir el paso de antígenos desde la luz intestinal a la mucosa, activando así el sistema inmune y perdiendo la tolerancia oral¹⁵. En los pacientes con EII, las células epiteliales de zonas afectas y sanas activan linfocitos CD4, a diferencia de los controles sanos, que normalmente activan linfocitos CD8 supresores. Estos linfocitos CD8 suprimen la producción de inmunoglobulinas, sugiriendo todo ello la existencia de un defecto generalizado del epitelio en la regulación de la homeostasis inmune.

4.1.4. Macrófagos: son células del sistema inmune con un papel importante en la homeostasis de la mucosa gastrointestinal. A diferencia de los monocitos, poseen un fenotipo no inflamatorio (no producen interleucinas proinflamatorias) y tampoco actúan como células presentadoras de antígenos, pero mantienen su capacidad fagocítica y bactericida; controlan así localmente la invasión de microorganismos en la mucosa. Este fenotipo es determinado en parte por factores solubles, principalmente el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) derivado de mastocitos y células epiteliales; además, tienen un papel importante en la regeneración del epitelio a nivel de las criptas. En los pacientes con EII, los macrófagos de la lámina propia tienen un fenotipo inflamatorio, secretan interleucinas proinflamatorias y expresan moléculas de coestimulación como CD80 y CD86 en su superficie, lo que ayuda a perpetuar y aumentar la respuesta inflamatoria a nivel local¹.

4.1.5 Defecto sistémico: los pacientes afectados de EC poseen un defecto sistémico de la inmunidad innata (incapacidad de iniciar una respuesta inflamatoria aguda frente a una lesión), que los predispone a desarrollar la enfermedad. Sobre este defecto, otros polimorfismos ejercerían un papel modulador, como el caso de los polimorfismos del gen NOD2 que favorecen la localización ileal y el fenotipo estenosante, así como una mayor necesidad de cirugía¹⁶.

5. Inmunidad adquirida

La respuesta inmune adaptativa, y más concretamente las células T, juegan un papel importante en el desarrollo de la EII. En modelos experimentales se ha demostrado que el proceso inflamatorio puede estar condicionado por un exceso de la función T efectora o por una deficiente función T reguladora¹⁷.

Existe un consenso razonable en cuanto a que la mucosa de pacientes con EC establecida está dominada por linfocitos CD4+ con fenotipo Th1, caracterizados por la producción de IFN- γ e IL-2¹⁸. La IL-12 y la IL-18 parecen las citoquinas principalmente responsables de la polarización a Th1, si bien la IL-21 puede ser también importante¹⁹. Por el contrario, en la CU, la mucosa estaría dominada por linfocitos CD4+ con fenotipo Th2, si bien algo atípico, caracterizado por la producción de TGF- β e IL-5, pero no IL-4²⁰. Investigaciones más recientes apuntan a la IL-13 secretada por células NK T no clásicas como posible responsable del daño epitelial en la CU²⁰.

En cuanto a un posible déficit de mecanismos reguladores, se ha apuntado que la inflamación mucosa puede ser resultado de una pérdida de la tolerancia de células T a la microflora, o de la disfunción de alguno de los compartimentos de células T reguladoras (CD4+CD25+, Tr1, CD8 supresoras) que se han visto podrían participar en la homeostasis de la mucosa^{17, 21}. Por otro lado, la apoptosis de las células T de la lámina propia parece ser crítica en la modulación de la respuesta inmune mucosa y en la eliminación de los clones reactivos, por lo que defectos de apoptosis pueden ser claves para la acumulación inapropiada de células T y la perpetuación de la inflamación crónica de la mucosa en la EII^{22, 23}. De hecho, el mecanismo por el cual el infliximab, la sulfasalazina y la azatioprina ejercen su acción beneficiosa consiste, en gran parte, en la inducción de muerte de células T activadas de la lámina propia²².

BIBLIOGRAFÍA

- Correa I, Sans M: Fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal: conceptos actuales. En: *Enfermedad inflamatoria intestinal. Avances en Patología Digestiva* 2. Ed: J. Balanzó. Edita ICG Marge, SL. Barcelona 2006. p. 17-34.
- Targan SR, Karp LC. Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunol Rev* 2005; 206: 296-305.
- Cobrin GM, Abreu MT. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunol Rev* 2005; 206: 277-295.
- Fiocchi C. The normal intestinal mucosa: A state of "controlled inflammation". In: Targan SR, Shanahan F, editors. *Inflammatory bowel disease. From bench to bedside*. 2ª ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2003. p. 101-120.
- Ogawa H, Fukushima K, Sasaki I, Matsuno S. Identification of genes involved in mucosal defense and inflammation associated with normal enteric bacteria. *Am J Physiol* 2000; 279: G 492-499.
- 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.
- Birrenbach T, Bocker U. Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 848-859.
- Harizi H, Gualde N. The impact of eicosanoids on the crosstalk between innate and adaptive immunity: the key roles of dendritic cells. *Tissue Antigens* 2005; 65: 507-514.
- Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 331-341.
- Van Heel DA, Gosh S, Butler M, et al. Muramyl dipeptide and toll-like receptor sensitivity in NOD2-associated Crohn's disease. *Lancet* 2005; 365: 1794-1796.
- Cario E, Podolsky DK. Differential alteration in intestinal epithelial cell expression of toll-like receptor 3 (TLR3) and TLR4 in inflammatory bowel disease. *Infect Immun* 2000; 68: 7010-7117.
- Pierik M, Joossens S, van Steen K, et al. Toll-like receptor -1, -2, and -6 polymorphisms influence disease extension in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 1-8.
- Ting JP, Davis BK. CATERPILLER: a novel gene family important in immunity, cell death, and disease. *Annu Rev Immunol* 2005; 23: 387-414.
- Economou M, Trikalinos TA, Loyson KT, et al. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in diverse populations: a misanalysis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2393-2404.
- Peeters M, Geypens B, Claus D, et al. Clustering of increased small intestinal permeability in families with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 113: 802-807.
- Álvarez-Lobos M, Aróstegui JI, Sans M, et al. Crohn's disease patients carrying Nod2/CARD15 gene variants have an increased and early need for first surgery due to structuring disease and higher rate of surgical recurrence. *Ann Surg* 2005; 24: 693-700 .
- Bouma G, Strober W. The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunol* 2003; 3: 521-533.
- Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 417-429.
- Gordon JN, Sabatino AD, Macdonald TT. The pathophysiologic rationales for biological therapies in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2005; 21: 431-437.
- Fuss IJ, Heller F, Boirivant M, et al. Nonclassical CD1d-restricted NK T cells that produce IL-13 characterize an atypical Th2 response in ulcerative colitis. *J Clin Invest* 2004; 113: 1490-1497.
- Coombes JL, Robinson NJ, Maloy KJ, et al. Regulatory T cells and intestinal homeostasis. *Immunol Rev* 2005; 204: 184-194.
- Peppelenbosch MP, van Deventer SJ. T cell apoptosis and inflammatory bowel disease. *Gut* 2004; 53: 1556-1558.
- Neurath MF, Finotto S, Fuss I, et al. Regulation of T-cell apoptosis in inflammatory bowel disease: to die or not to die, that is the mucosal question. *Trends Immunol* 2001; 22: 21-26.

TEMA 2. CLASIFICACIÓN DE MONTREAL DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII) Y SUS IMPLICACIONES CLÍNICO-TERAPÉUTICAS

Cristina Saro Gismera

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital de Cabueñes. Gijón.

La EII se caracteriza por una notable heterogeneidad clínica, inmunológica y genética. Se trata de un grupo de enfermedades en las que se ha demostrado su base genética, con alteraciones en distintos genes, suponiendo que los distintos genotipos señalan formas distintas de presentación fenotípica de la enfermedad, es decir, el patrón de comportamiento de la enfermedad probablemente se va a determinar por las alteraciones genéticas del individuo¹⁻³. La tipificación fenotípica de la EII tiene una utilidad directa para la toma de decisiones terapéuticas, refleja el comportamiento de la enfermedad, su respuesta al tratamiento y predice las necesidades quirúrgicas.

El primer esfuerzo realizado en este sentido data de la propuesta de Sachar en la reunión de la Organización Mundial de Gastroenterología (OMGE) en Roma (1992)⁴. Tomando esta propuesta como base, el grupo de expertos en EII de la OMGE, reunidos esta vez en Viena, en 1998, llegaron a un consenso en la clasificación de la enfermedad de Crohn (EC) llamada clasificación de Viena⁵ (Tabla 1). En el caso de la colitis ulcerosa (CU) se mantuvieron las definiciones “tradicionales”. Esta clasificación intentó reconocer únicamente las variables que permanecían más estables en los enfermos, es decir, la edad de inicio de la enfermedad, la extensión de la misma y la forma clínica de presentación. Sin embargo, la EII es evolutiva en el tiempo y presenta sucesivas complicaciones y cambios en su extensión, por lo que cada paciente puede cambiar su clasificación a lo largo de la vida. La localización tiende a correlacionarse con la evolución (enfermedad ileal y evolución estenosante). En un mismo paciente pueden coexistir varias conductas evolutivas (fístulas asociadas a estenosis) que dificultan la definición real del patrón evolutivo posterior. Todo ello indica la necesidad de establecer un tiempo mínimo de seguimiento, valorado en 5 años, para definir la evolución⁶.

La clasificación de Viena, con el tiempo demostró tener serios inconvenientes para su aplicabilidad en la clínica rutinaria para cada paciente. De hecho, en la EC, la forma penetrante incluía la enfermedad perianal (EPA), tuviera o no masa inflamatoria o perforación-fístulas intra-abdominales, lo que suponía cierto confusiónismo ya que las formas perianales puras quedaban encuadradas en el grupo penetrante, al igual que la masa/absceso perianal, que tiene un comportamiento y un tratamiento claramente distinto. La EPA tiene características clínicas y evolutivas, así como serológicas y

genéticas diferentes de las formas penetrantes intestinales⁷. Estos datos implican fenotipos diferentes para la enfermedad fistulosa perianal y las fístulas internas. De igual forma, la localización gastro-intestinal alta, tenía un apartado individualizado, cuando la mayoría de las veces se asocia con otras localizaciones.

Para solventar estas cuestiones y tipificar la CU, el año 2005, en Montreal, el mismo grupo de expertos establece una nueva clasificación⁸ (Tabla 2), cuya base y objetivo se explican por los propios autores del documento, y cito textualmente “El descubrimiento de una serie de marcadores serológicos y genéticos asociados con la susceptibilidad de la enfermedad y el fenotipo en la enfermedad inflamatoria intestinal ha motivado el desarrollo de un sistema de clasificación integrada que incluya parámetros clínicos, serológicos y genéticos. El “Working Party” ha revisado los sistemas de clasificación clínica disponibles en la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la colitis indeterminada y establece recomendaciones para una clasificación. En la práctica clínica, se discuten y analizan con detalle los progresos existentes respecto a los marcadores genéticos y serológicos, así como sus implicaciones”.

En la EC, debido al creciente número de pacientes diagnosticados en la edad infanto-juvenil, se añade el grupo A1, individualizando los pacientes con inicio antes de los 16 años. Se mantienen las mismas localizaciones, pero la gastrointestinal alta (L4) se utiliza de modificador de las demás localizaciones. No se incluye la enfermedad perianal (p) en la forma penetrante, considerándola como modificadora de cualquiera de los subtipos (B1, B2, B3).

La CU se clasifica según dos criterios: extensión y gravedad. En relación a la extensión, se considera que la antigua proctosigmoiditis, es difícil de precisar endoscópicamente, dado que el límite entre sigma y colon izquierdo está mal delimitado. También se determina que los términos de colitis extensa y pancolitis, a efectos prácticos y terapéuticos, carece de interés. Por ello se modifica la extensión (E) distinguiendo 3 grupos: proctitis, colitis distal y colitis extensa. En el caso de la gravedad (S) se mantienen los cuatro grandes grupos semicuantitativos, descritos hace ya largo tiempo por Truelove 9: 0 = remisión; 1 = leve; 2 = moderado; y 3 = grave. Se abandona un término tan indefinido como el clásico de “fulminante”.

Tabla I. Clasificación de Viena (1998)

A- Edad al diagnóstico	L- Localización	B- Patrón (Behavior)
• Menos de 40 años (A1)	• Íleon terminal (L1)	• No estenosante-no penetrante (B1)
• Igual o más de 40 años (A2)	• Colon (L2)	• Estenosante (B2)
	• Íleo-colon (L3)	• Penetrante (B3)
	• Tracto gastrointestinal superior (L4)	

La localización L1, Íleon terminal, incluye afectación de íleon Terminal con o sin afectación de ciego.

La localización L2, Colon, incluye afectación únicamente del colon con o sin recto afectado, sin lesiones en intestino delgado o trato digestivo superior.

La localización L3, Íleo-Cólica, incluye afectación de Íleon Terminal y cualquier localización en colon, con o sin recto afectado.

La localización L4, Gastrointestinal alta, incluye afectación proximal al íleon Terminal (excluyen la boca), acompañada o no de cualquier otra localización.

El patrón no estenosante-no penetrante (B1) se define como el de aquella enfermedad de Crohn que nunca se ha complicado.

El patrón estenosante (B2) se define como la presencia constante de estrechez luminal demostrada por diferentes métodos de diagnóstico asociado a dilatación pre-estenótica o síntomas o signos obstructivos sin presencia de enfermedad penetrante, en cualquier momento del curso evolutivo de la enfermedad.

El patrón penetrante (B3) se define como la presencia de fístulas intraabdominales o perianales, masa inflamatoria y/o abscesos, en cualquier momento evolutivo de la enfermedad. Incluye la enfermedad fistulosa perianal y úlcera anal. Se excluye la fístula post-quirúrgica y los colgajos cutáneos perianales.

Tabla II. Clasificación de Montreal (2005). Enfermedad de Crohn.

A- Edad al diagnóstico	L- Localización	B- Patrón (Behavior)
•Menos de 17 años (A1)	•Íleon terminal (L1)	•No estenosante-no penetrante (B1) B1+p (con Perianal)
•De 17 a 40 años (A2)	•Colon (L2)	•Estenosante (B2) B2+p (con Perianal)
•Igual o más de 40 años (A3)	•Íleo-colon (L3)	•Penetrante (B3) B3+p (con Perianal)
	•Tracto gastrointestinal superior (L4)	

P incluye la enfermedad fistulosa perianal y úlcera anal. Se excluye la fístula post-quirúrgica y los colgajos cutáneos perianales.

Tabla III. Clasificación de Montreal (2005). Colitis Ulcerosa.**Extensión (E)**

E1) Proctitis ulcerosa: afección limitada al recto (el límite superior de la inflamación no supera la unión rectosigmoidea)

E2) Colitis izquierda (o colitis distal): afección limitada al colon izquierdo (el límite superior de la inflamación no supera el ángulo esplénico)

E3) Colitis extensa (pancolitis): afección que se extiende más allá del ángulo esplénico.

Gravedad (S)

S0) Colitis en remisión (Colitis silente): no hay síntomas de la enfermedad.

S1) Colitis leve: cuatro o menos deposiciones al día con sangre, sin fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia ni aumento de la VSG (Índice de Truelove-Witts).

S2) Colitis moderada: criterios intermedios entre leve y grave, siempre con signos de afección sistémica leves (Índice de Truelove-Witts).

S3) Colitis grave: seis o más deposiciones diarias con sangre, fiebre, leucocitosis, taquicardia, anemia y aumento de la VSG, a menudo con signos de afección ("toxicidad") sistémica grave.

Se abandonan términos confusos como proctosigmoiditis o pancolitis.

En la gravedad (S) se escoge la clasificación de Truelove-Witts. Se abandona el término fulminante por su indefinición.

¿Cuál es la frecuencia de los distintos fenotipos de pacientes en una población de enfermos?

La frecuencia de los fenotipos de la clasificación de Viena fue validada comparando distintas series en varios países (ver fig. 1, 2, 3), a las que me he permitido añadir los datos de la serie de pacientes en el área V (Gijón). Las variaciones entre estas series se derivan de las diferencias en el tiempo en que se han tomado los datos en relación al diagnóstico de cada paciente. En la serie de Gijón, los datos se refieren al momento del diagnóstico.

En las fig. 4 y 5, se expresan las frecuencias de fenotipos de la enfermedad de Crohn en la clasificación de Viena, en comparación con la clasificación de Montreal (Tabla 3), en la serie de pacientes de Gijón. El mayor porcentaje de pacientes se diagnostica antes de los 40 años, tiene localización ileal o ileo-cólica y posee un fenotipo inflamatorio al diagnóstico.

En la fig. 6 se expresan las frecuencias fenotípicas de la CU (clasificación de Montreal) predominando la localización izquierda.

¿Cuál es la utilidad y el interés de tanta clasificación?

Las enfermedades inflamatorias intestinales presentan un espectro heterogéneo de manifestaciones clínicas y subsecuentes complicaciones, determinada por factores generalmente estables, tales como la localización y forma de

presentación, que determinan subtipos de enfermos definidos y agrupables. Estas formas requieren un control clínico, terapéutico¹⁰ y necesidades quirúrgicas¹¹ diferentes y también agrupables. De igual forma, el patrón evolutivo de la enferme-

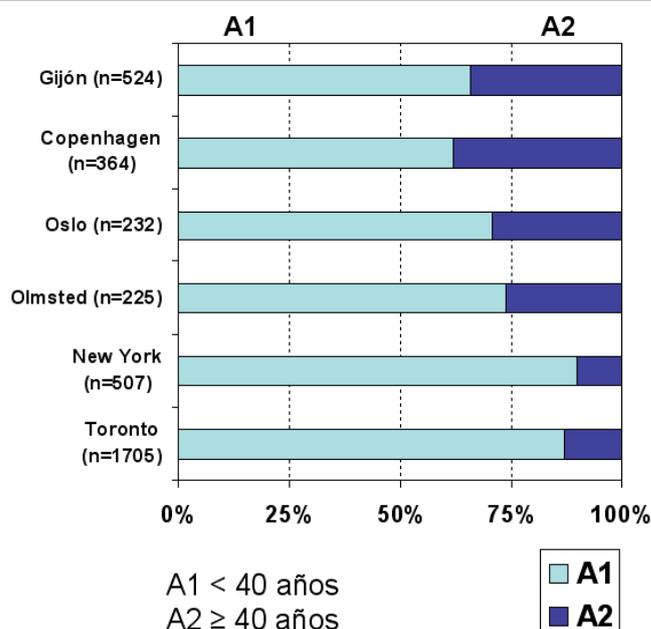
Figura I. Clasificación de Viena E. de Crohn (1998) Edad

Figura II. Clasificación de Viena E. de Crohn (1998) Localización

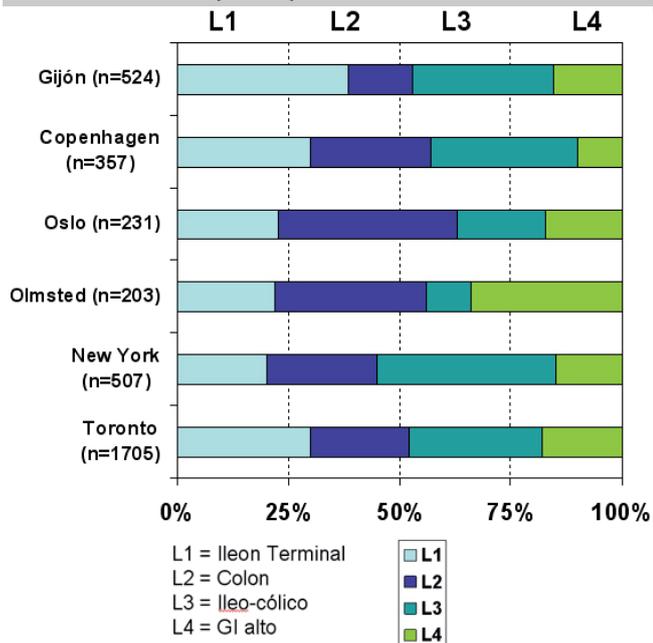


Figura III. Clasificación de Viena E. de Crohn (1998) Fenotipo

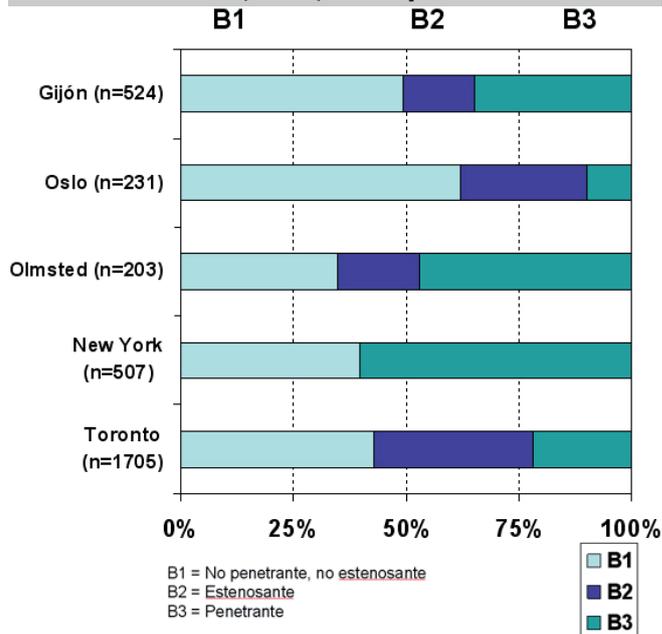
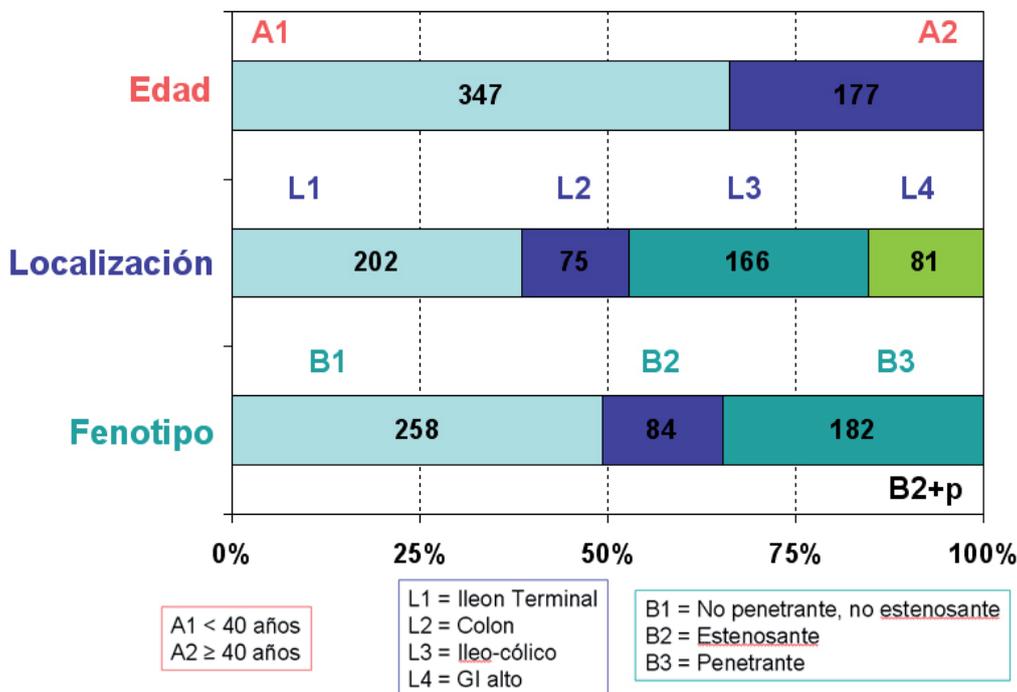


Figura IV. Clasificación de Viena E. de Crohn (1998)

Gijón-2006 N = 524



edad, riesgo de formar abscesos y fístulas, y riesgo de recurrencia postquirúrgica¹², varían en relación con la extensión y el fenotipo. Estas nuevas clasificaciones logran la uniformidad de los subgrupos de pacientes, facilitan la comparación entre distintas poblaciones y etnias¹³ y permiten unificar los criterios en los distintos ensayos clínicos, de forma que los grupos de pacientes sean comparables.

En la Colitis ulcerosa, tanto la evolución de la enfermedad como las posibilidades terapéuticas dependen de las distintas formas de localización. Los pacientes con localización rectal y/o izquierda, podrán ser subsidiarios de tratamiento tópico, y los pacientes con localización exclusivamente rectal, tendrán un buen pronóstico. Se debe tener en cuenta que la extensión inicial de los pacientes puede cambiar en los siguientes 5-10 años, por lo que debe establecerse un seguimiento de estos cambios^{14, 15}.

Figura V. Clasificación de Montreal E. de Crohn (2005)

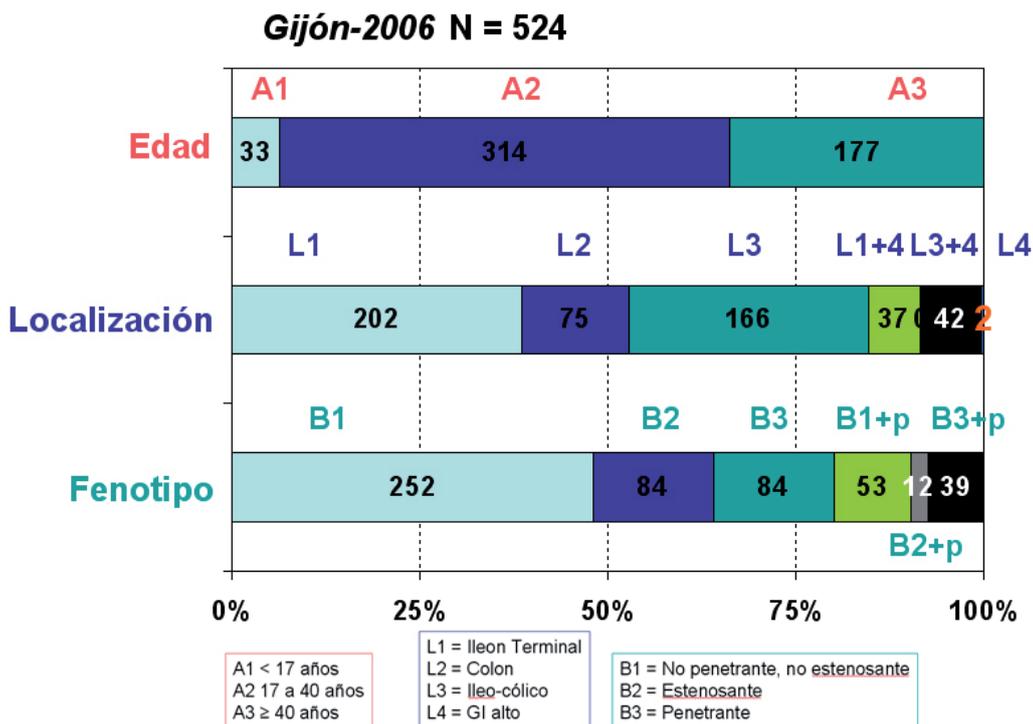
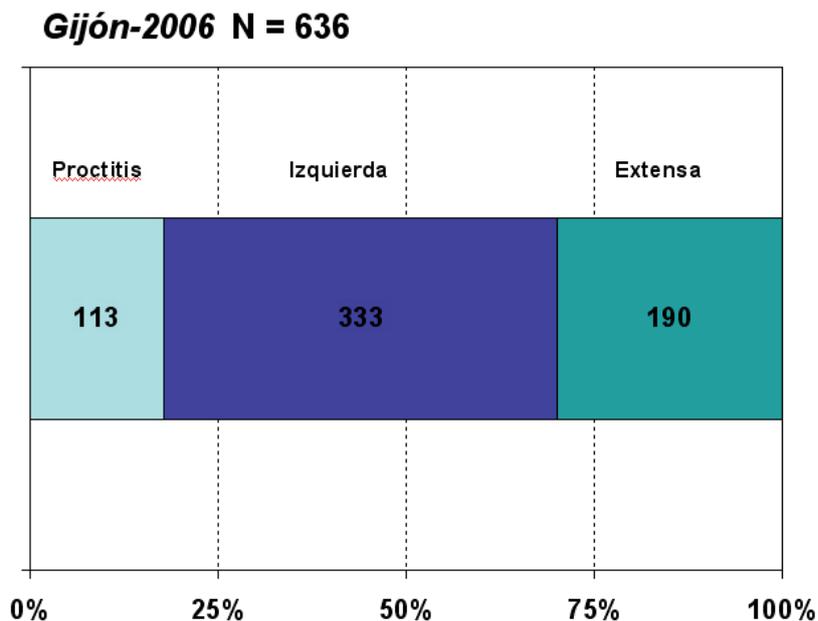


Figura VI. Clasificación de Montreal Colitis Ulcerosa (2005)



La CU presenta un riesgo de cáncer colo-rectal (CCR) dos veces superior al de la población general, de forma que un 5 % de los pacientes con CU desarrollará CCR. Se observa CCR en el 5.5-13.5% de los pacientes con CU y en el 0.4-0.8% de los que padecen una EC. Los factores de riesgo establecidos incluyen larga duración de la enfermedad, mayor extensión y actividad de la enfermedad, edad joven al diagnóstico, además de otros no recogidos en estas clasificaciones. Es importante conocer que, en los pacientes con colitis distal, la incidencia de CCR no difiere de la población normal¹⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower Rousseau C, Olson JM, Lee JC et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599-603
2. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603-606
3. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001; 357: 1925-1928
4. Sachar DB, Andrews HA, Farmer RG, Pallone F, Peña AS, Prantera C, Rutgeerts P. Proposed Classification of patient subgroups in Crohn's disease. *Gastroenterol Intl* 1992; 5: 141-154
5. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine et al. A simple classification of Crohn's disease: report of the working party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflammatory Bowel Diseases* 2000; 6: 8-15
6. Louis E, Collard A, Oger AF, Degroote E, Aboul Nasr El Yafi FA, Belaiche J. Behaviour of Crohn's disease according to the Vienna classification: changing pattern over the course of the disease. *Gut* 2001; 49: 777-782
7. Smith BR, Arnott ID, Drummond HE, Nimmo ER, Satsangi JI. Disease location, anti-Saccharomyces cerevisiae antibody, and NOD2/CARD15 genotype influence the progression of disease behavior in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 521-528
8. Silverberg M, Satsangi J, Ahmad T, Arnott I, Bernstein Ch, Brandt SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular, and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a working party of the Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2005; 19 (Suppl A): 5A-36A
9. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis. Final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 2; 1041-1045
10. Gross V, Andus T, Caesar I et al. Oral pH-modified release budesonide versus 6-methylprednisolone in active Crohn's disease. German/Austrian Budesonide study Group. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 905-909
11. Farmer RG, Whelan G, Fazio VW. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease: relationships between the clinical pattern and prognosis. *Gastroenterology* 1985; 88: 1818-1825
12. Lautenbach E, Berlin JA, Lichtenstein GR. Risk factors for early postoperative recurrence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1998; 115: 259-267
13. A. Nemetz, T. Molnár, T. Zágonyi, A. Kovács, Z. Tulassay, F. Nagy, A. Salvador Peña. Fenotipos definidos según la "Clasificación de Viena" en 100 pacientes húngaros con enfermedad de Crohn. *Rev Esp Enferm Dig* 2003; 95: 527-532
14. Ayres RC, Gillen CD, Walmsley RS, Allan RN. Progresión of ulcerative proctosigmoiditis: incidente and factors influencing progression. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 555-558
15. Ritchie JK, Powell-Tuck J, Lennard-Jones. Clinical outcome of the first ten years of ulcerative colitis and proctitis. *Lancet* 1978; 1: 1140-1143
16. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003 ;18 (Suppl 2): 1-5

TEMA 3. GENÉTICA DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL. ASPECTOS PRÁCTICOS.

Carlos Taxonera, Natalia López-Palacios

Unidad de EII. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico "San Carlos". Madrid.

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) comprende básicamente dos entidades, enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) con un comportamiento clínico heterogéneo. Aunque la etiología no es bien conocida, existe un consenso generalizado que relaciona el daño en la EII con una respuesta inmune alterada frente a la microflora de la luz intestinal que se produce en pacientes con susceptibilidad genética. El resultado final depende de una compleja interrelación entre factores inmunológicos, ambientales (tabaco, infecciones, hormonas) y genéticos.

La genética influye, no sólo en la susceptibilidad a la EII (como se deriva de los estudios de agregación familiar y en gemelos) sino que también parece condicionar el fenotipo (tipo de EII, localización, severidad). Por otro lado, los genes pueden ser los determinantes de la respuesta y los efectos adversos de los fármacos usados en la EII, dando lugar a los estudios de farmacogenética.

Susceptibilidad genética en la EII

Los estudios de concordancia en gemelos y de agregación familiar objetivan la importancia de los factores gené-

ticos en la aparición y expresión de la EII¹. Los estudios en gemelos son una potente herramienta en la detección de la diferente contribución de la genética y el ambiente en la etiología de la EII. En gemelos con una teórica similar exposición ambiental, las diferencias en la prevalencia entre pares monocigotos y dicigotos estiman la contribución de los genes a padecer la enfermedad. Tres estudios objetivan una muy superior concordancia para padecer EII en pares monocigotos (Tabla 1) comprobando además que los monocigotos concordantes para EII lo son también para el tipo de enfermedad²⁻⁵, lo que sugiere que ciertos factores genéticos son diferentes para la EC y la CU. La influencia genética es mayor en la EC que en la CU: la tasa de concordancia combinada de estos estudios para gemelos monocigotos es de 36% para EC y de 16% para la CU²⁻⁵.

Existe una clara agregación familiar en la EII. En los parientes de primer grado, el mayor riesgo es padecer el mismo tipo de enfermedad (EC o CU) que el familiar afecto, pero también están expuestos a padecer cualquier EII, con un riesgo mayor para familiares de sujetos con EC para padecer CU que viceversa^{6,7}. Los pacientes con EC refieren tener familiares de primer grado con EC con una tasa de 6% a 16%, mientras que la tasa para presentar cualquier tipo de EII aumenta a entre 9% y 22%⁷⁻¹⁶. El riesgo es algo menor en la CU,

Tabla I. Tasas de concordancia para EC y CU en tres series de gemelos monocigotos o dicigotos.

	Concordancia			
	EC		CU	
	Monocigotos	Dicigotos	Monocigotos	Dicigotos
Halfvarson(3)	9/18 (50%)	1/26 (4%)	3/16 (19%)	0/20 (0%)
Orholm(4)	5/10 (50%)	0/27 (0%)	3/21 (14%)	2/44 (5%)
Thompson(5)	5/25 (20%)	3/46 (7%)	6/38 (16%)	1/34 (3%)

tanto para padecer la misma enfermedad (posibilidad entre 6% y 11%) o EII en general (7%-14%)^{7,9,10,16}.

Para delimitar el riesgo de padecer una EII que tienen los familiares de primer grado se usa el riesgo relativo ajustado a edad (RRAE) asumiendo que los pacientes viven 70 años y de acuerdo al método de Strómgren's¹⁷. En poblaciones caucásicas no judías, los familiares de primer grado de un paciente con EC tienen un RRAE para padecer EII a lo largo de su vida entre el 4.8% y el 5.2%⁹⁻¹¹, mientras que, en los familiares de sujetos con CU, es de 1.6%⁹. En poblaciones judías el riesgo es claramente superior, con RRAE de 8% y de 5.2% para pacientes con EC y CU, respectivamente⁹.

Los hermanos son considerados los familiares con mayor riesgo de padecer EII. Este riesgo se expresa mediante el λ_s : la relación entre el riesgo de hermanos de una persona afecta comparado con el riesgo de la población general. El λ_s para hermanos de afectos por EC es muy elevado y oscila entre 25 y 42^{6,7,13,18,19}, sin embargo, para hermanos de pacientes con CU es entre 6 y 156,7, similar al promedio en los parientes de primer grado. El RRAE para hermanos de pacientes con EC es de 5.1% para padecer EC y de 7% para padecer cualquier tipo de EII⁹. El RRAE para hermanos con CU es de 0.9% para padecer cualquier EII⁹.

El riesgo para los hijos de padecer EII es muy alto cuando ambos padres están afectos: sobrepasa a los 30 años el 30%, siendo similar cuando ambos padres padecen EC o CU o se trata de parejas mixtas^{20,21}. Cuando sólo uno de los padres padece EII el riesgo de los hijos es considerablemente inferior: 9% cuando el padre padece EC y 6% cuando padece CU.

Los padres de pacientes con EII son los familiares de primer grado con menor riesgo de padecer EII^{6,7,9-11}. El riesgo para parientes de segundo grado solo está levemente elevado en algún estudio⁶.

Influencia de la herencia en el fenotipo

Los estudios de concordancia de fenotipo, cuando se comparan casos familiares de IBD frente a casos esporádicos, ofrecen datos inconsistentes. En algunos estudios, la edad al diagnóstico es menor en los casos familiares^{8,9,22,23}, pero en otros no existen diferencias^{10,12,16,24}. No se observan tampoco diferencias consistentes en cuanto a la localización y comportamiento clínico en la EII familiar comparada con los casos esporádicos^{12,16,24,25}. En familias múltiples con dos o más afectos sí se detecta una elevada concordancia, tanto para localización como para comportamiento clínico^{22,26-28}. No se constata mayor incidencia de manifestaciones extraintestinales en la EII familiar comparada con la EII esporádica²⁹.

Un aspecto debatido es la existencia de anticipación, entendida como el aumento de la severidad y la disminución de la edad de presentación de una enfermedad heredada. La anticipación genética en la EII se apoya en la observación de que los niños afectos son diagnosticados a una edad de 12 a 23 años menor que sus parientes afectos^{23,24,27,30}. Sin embargo, hoy sabemos que la anticipación no ocurre en la EII, y su presencia se asocia al fallo en las correcciones estadísticas³¹.

En ocasiones, los factores ambientales explican las discordancias observadas en los estudios de EII familiar. El uso de tabaco modifica el riesgo de padecer EII en parejas de hermanos: los hermanos fumadores en las parejas discordantes para este hábito suelen padecer con más frecuencia EC32. También los estudios en gemelos confirman el papel del tabaco en el fenotipo y explican las diferencias observadas en los pares discordantes^{4,33}.

EII: búsquedas sistemáticas y refinadas en el genoma

El estudio de los genes en una enfermedad multifactorial y compleja como la EII suele realizarse por dos métodos principales³⁴. El análisis de linkaje (ligamiento) consiste en una revisión sistemática en el total del genoma en busca de regiones (o locus) con elevada posibilidad de contener genes de la enfermedad. Se trata de encontrar en pares de familiares afectos, alelos de marcadores genéticos ligados a locus de susceptibilidad. Desde del primer estudio completo del genoma para EC por Hugot³⁵ diversos grupos han rastreado mediante este método el genoma para EII³⁶⁻⁴⁵. Aunque se han encontrado locus de susceptibilidad en la mayoría de los cromosomas, solo 7 de ellos (denominados IBD1-IBD7) cumplen criterios estrictos de reproducibilidad³⁵⁻⁴⁵. Ciertos locus están ligados solo a la EC (IBD1), otros a la CU (IBD2) y algunos confieren susceptibilidad a la EII en general. Los locus de susceptibilidad contienen muchos cientos de genes y precisan de un rastreo para identificar genes concretos; éste puede realizarse mediante estudios de linkage (mapeo fino) o mediante el segundo método usado que consiste en el análisis de genes candidatos. En este caso, de acuerdo a una hipótesis previa, se comparan las frecuencias de variantes alélicas de un gen concreto en pacientes frente a controles: un exceso va a favor de la implicación del gen en la enfermedad estudiada.

Gen NOD2/CARD15 y EC

En 2001 Hugot identifica con el método de mapeo fino en el locus IBD1 el gen NOD2/CARD1546. De manera simultánea, pero usando el método del gen candidato, Ogura y Hampe identifican el mismo gen localizado en la región pericentromérica del cromosoma 16 (16q12)^{47,48}. Existen treinta mutaciones del gen NOD2/CARD15 asociadas a la EC. De entre éstas, tres mutaciones independientes (R702W, G908R y Cins1007fs) se relacionan en diversos estudios, uno de nuestro grupo, con la susceptibilidad a la EC en caucásicos^{47,49-51}. Las mutaciones del gen NOD2/CARD15 no se presentan o son muy raras en Asiáticos, Africanos, Árabes y Afroamericanos⁵². El gen NOD2/CARD15 presenta un claro efecto genodis: en un metaanálisis el riesgo relativo global para desarrollar EC en heterocigotos simples (MW) es de 2.4 (95% IC 2-2.9), y para personas con dos o más mutaciones (MM, homocigotos simples o heterocigotos compuestos) asciende a 17.1 (95% IC 10.7-27.2)⁵³. Las variantes de NOD2/CARD15 predisponen para padecer EC pero no CU50.

Respecto a la patogénesis, el gen NOD2/CARD15 está implicado en la regulación de la inmunidad innata que permite al huésped reconocer bacterias mediante series complejas de receptores en la superficie celular (receptores Toll-like) o por medio de receptores intracelulares⁵⁴. El gen NOD2/CARD15 codifica una proteína implicada en el reconocimien-

to de dipéptidos de la muraina presentes en el peptidoglicano de bacterias gram positivas y negativas, dando lugar a la activación de la ruta de señalización NF-KB^{55,56}. La proteína se expresa en monocitos, macrófagos, células epiteliales y dendríticas pero también en células de Paneth, localizadas primariamente en el ileon terminal⁵⁷. Pacientes con polimorfismos para NOD2/CARD15 tienen una menor producción de alfa-defensinas (llamadas criptidinas) en las células de Paneth, lo que relaciona funcionalmente al gen con la EC de ileon⁵⁸.

En cuanto a la influencia genética sobre el fenotipo, los polimorfismos del gen NOD2/CARD15 son mas frecuentes en la EC de ileon (cuando se compara con localización limitada a colon)⁵³ y predisponen para el comportamiento clínico estenosante⁵⁹⁻⁶¹. Las variantes NOD2/CARD15 también se han relacionado con la enfermedad fistulosa no perianal⁶¹.

Otros genes relacionados preferentemente con la EC

La región IBD5 en el cromosoma 5q³¹⁻³³ (locus IBD5) se asocia con susceptibilidad para la EC⁶². Se presta una atención particular a las variaciones en los genes transportadores de cationes orgánicos OCTN1 y OCTN2⁶³. Otros determinantes genéticos que se han relacionado con menor solidez con la EC incluyen el DLG5 en el cromosoma 10⁶⁴, NOD1⁶⁵ y TLR4 y 9⁶⁶. Más recientemente, el gen ILR3 en el cromosoma 1p31 (que codifica una subunidad del receptor para la citocina proinflamatoria IL-23) se ha asociado con la EC⁶⁷. En cuanto a las interacciones entre gen-ambiente no se objetiva asociación entre el gen NOD2/CARD15 y el tabaco^{68,69}. Sin embargo en un estudio reciente si se objetiva interacción entre genes del locus IBD4 y el consumo de

tabaco⁶⁹.

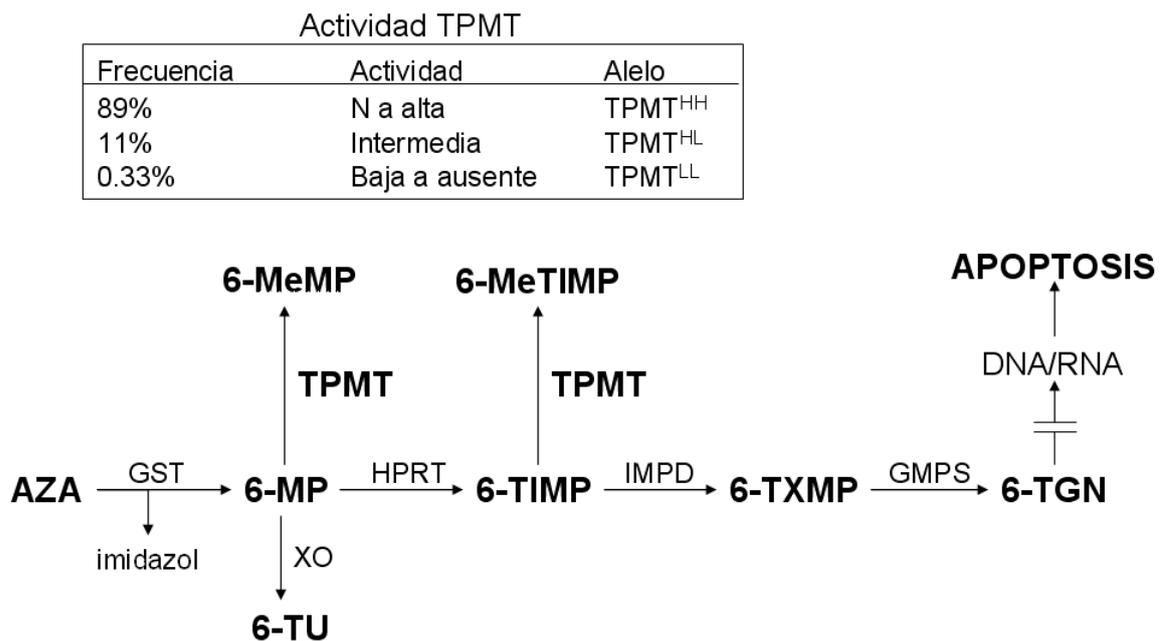
Genes HLA y EII

La región del complejo HLA en el cromosoma 6p incluye al menos 130 genes (locus IBD3). Las moléculas HLA tipo II presentan los antígenos a los receptores de los linfocitos T y están implicados en la inmunidad adaptativa. El elevado polimorfismo de la región ha llevado a estudios discordantes, pero existe consenso en varios estudios de la asociación entre HLADR103 y CU^{38,70}, en especial extensa y severa^{71,72}. En un estudio de nuestro grupo el subtipo poco frecuente de HLADR1, DRB1*0103, se presenta en 2.3% de controles, frente a 10,3% de CU⁷³. También se objetiva una asociación, independiente de DRB1*0103, con el gen IKBL en la región HLA⁷⁴. DRB1*0103 se asocia también de manera significativa pero con menor fuerza a la EC limitada a colon⁷⁵.

Farmacogenética y EII

En este momento no disponemos de pruebas estandarizadas para predecir la eficacia o toxicidad de la mayoría de fármacos usados en la EII, pero sabemos que los genes intervienen en su metabolismo y disponibilidad. En la EII los análogos de tiopurina azatioprina (AZA) y 6-mercaptopurina (6-MP) son los fármacos en los que la farmacogenética tiene una mayor relevancia clínica. AZA y 6-MP son metabolizados dando lugar a los diferentes metabolitos tiopurínicos (Figura 1). El principal determinante conocido de las variaciones individuales en el metabolismo de estas drogas es la enzima TPMT (tiopurin metiltransferasa). La distribución de

Figura 1. Metabolización de Azatioprina (AZA) y 6 Mercaptopurina (6-MP) y distribución de la actividad de la enzima Tiopurin-Metiltransferasa (TPMT) en la población.



la actividad de la TPMT es trimodal y depende de variaciones polimórficas en su gen. El 89% de pacientes tienen actividad enzimática normal o alta (homocigotos TPMT/H para el alelo wild type *1), 11% muestran una actividad intermedia (heterocigotos TPMT/L) y solo un 0.3% tienen actividad de la enzima baja o ausente (homocigotos L/L) ⁷⁶. Estos últimos con metabolización preferente vía 6-TGnucleótidos (con efecto apoptótico) están expuestos a padecer mielotoxicidad precoz y severa. Sin embargo la determinación de niveles de TPMT tiene un valor limitado y no predicen adecuadamente la respuesta o la aparición de toxicidad ⁷⁷.

El papel del gen MDR2 en la predicción de respuesta a corticoides no está aclarado, y la búsqueda de polimorfismos del gen no es útil ⁷⁸. En pacientes con CU los polimorfismos de genes de las enzimas NAT1 y NAT2 (N-acetiltransferasas, acetilan la mesalazina en hígado) no se relacionan con la respuesta ni la toxicidad a sulfasalazina y mesalazina ⁷⁹.

En relación a los anti-TNFs un polimorfismo con funcionalidad significativa en FCGR3A, el gen que codifica para FcγRIIIa expresado en macrófagos y células natural killer, se asocia con la respuesta clínica y biológica a Infliximab en pacientes con EC ⁸⁰. El Fas ligand (FasL, Apo-1L, CD178), es un factor de la familia TNF con un potente efecto proapoptótico. Se ha descrito una asociación significativa entre el polimorfismo Fas ligand C-843T y la respuesta a infliximab para EC luminal ⁸¹. En un estudio de nuestro grupo los pacientes con EC mutantes homocigotos para variantes de IBD5 (IGR2060a_1 and IGR3081a_1) presentan una significativa menor respuesta a infliximab ⁸².

Conclusiones

El factor más potente para el desarrollo de la EII es tener un familiar de primer grado afecto: el riesgo mayor (gemelos aparte) es para el hijo con ambos padres afectados seguido de los hermanos. Los datos en familias apoyan una mayor influencia genética en la EC que en la CU.

Los genes asociados a la EII son muchos, y todos ellos intervienen con una baja penetrancia. En la EC se implican genes, en especial el NOD2/CARD15, relacionados con la inmunidad innata a bacterias, mientras que en la CU son genes HLA (relacionados con la inmunidad adaptativa) los asociados. En cualquier caso la genética no explica más allá del 20% de los casos, dejando un espacio a los efectos del ambiente en la EII. En cuanto a la farmacogenética solo los polimorfismos de TPMT ofrecen una ayuda limitada en la práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

- Duerr R. Update on the genetics of Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol* 2003; 37:358-367.
- Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G & Floderus-Myrhed B. Ulcerative colitis and Crohn's disease in an unselected population of monozygotic and dizygotic twins. A study of heritability and the influence of smoking. *Gut* 1988; 29: 990-996.
- Halfvarson J, Bodin L, Tysk C et al. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterology* 2003; 124: 1767-1773.
- Orholm M, Binder V, Sorensen TI et al. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2000; 35: 1075-1081.
- Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE & Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *British Medical Journal* 1996; 312: 95-96.
- Orholm M, Munkholm P, Langholz E et al. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *New England Journal of Medicine* 1991; 324: 84-88.
- Probert CS, Jayanthi V, Hughes AO et al. Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn's disease: an epidemiological study among Europeans and south Asians in Leicestershire. *Gut* 1993; 34:1547-1551.
- Monsen U, Bernell O, Johansson C & Hellers G. Prevalence of inflammatory bowel disease among relatives of patients with Crohn's disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 1991; 26: 302-306.
- Yang H, McElree C, Roth MP et al. Familial empirical risks for inflammatory bowel disease: differences between Jews and non-Jews. *Gut* 1993; 34: 517-524.
- Peeters M, Nevens H, Baert F et al. Familial aggregation in Crohn's disease: increased age-adjusted risk and concordance in clinical characteristics. *Gastroenterology* 1996; 111: 597-603.
- Roth MP, Petersen GM, McElree C et al. Familial empiric risk estimates of inflammatory bowel disease in Ashkenazi Jews. *Gastroenterology* 1989; 96: 1016-1020.
- Freeman HJ. Familial Crohn's disease in single or multiple first-degree relatives. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2002; 35: 9-13.
- Satsangi J, Rosenberg WMC & Jewell DP. The prevalence of inflammatory bowel disease in relatives of patients with Crohn's disease. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 1994; 6: 413-416.
- Hampe J, Heymann K, Kruis Wet al. Anticipation in inflammatory bowel disease: a phenomenon caused by an accumulation of confounders. *American Journal of Medical Genetics* 2000; 92: 178-183.
- Bayless TM, Tokayer AZ, Polito JM et al. Crohn's disease: concordance for site and clinical type in affected family members—potential hereditary influences. *Gastroenterology* 1996; 111: 573-579.
- Halme L, Turunen U, Helio T et al. Familial and sporadic inflammatory bowel disease: comparison of clinical features and serological markers in a genetically homogeneous population. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 2002; 37: 692-698.
- Tillil H & Kobberling J. Age-corrected empirical genetic risk estimates for first-degree relatives of IDDM patients. *Diabetes* 1987; 36: 93-99.
- Weterman IT & Pena AS. Familial incidence of Crohn's disease in the Netherlands and a review of the literature. *Gastroenterology* 1984; 86: 449-452.
- Mayberry JF, Rhodes J & Newcombe RG. Familial prevalence of inflammatory bowel disease in relatives of patients with Crohn's disease. *British Medical Journal* 1980; 280: 84.
- Laharie D, Debeugny S, Peeters M et al. Inflammatory bowel disease in spouses and their offspring. *Gastroenterology* 2001; 120: 816-819.
- Bennett RA, Rubin PH & Present DH. Frequency of inflammatory bowel disease in offspring of couples both presenting with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1991; 100: 1638-1643.

22. Colombel JF, Grandbastien B, Gower-Rousseau C et al. Clinical characteristics of Crohn's disease in 72 families. *Gastroenterology* 1996; 111: 604–607.
23. Polito JM, Childs B, Mellits ED et al. Crohn's disease: influence of age at diagnosis on site and clinical type of disease. *Gastroenterology* 1996; 111: 580–586.
24. Carbonnel F, Macaigne G, Beaugerie L et al. Crohn's disease severity in familial and sporadic cases. *Gut* 1999; 44: 91–95.
25. Hampe J, Heymann K, Kruis W et al. Anticipation in inflammatory bowel disease: a phenomenon caused by an accumulation of confounders. *American Journal of Medical Genetics* 2000; 92: 178–183.
26. Satsangi J, Grootsholten C, Holt H & Jewell DP. Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38: 738–741.
27. Annese V, Andreoli A, Astegiano M et al. Clinical features in familial cases of Crohn's disease and ulcerative colitis in Italy: a GISC study. Italian Study Group for the Disease of Colon and Rectum. *American Journal of Gastroenterology* 2001; 96: 2939–2945.
28. Lee JC & Lennard-Jones JE. Inflammatory bowel disease in 67 families each with three or more affected first-degree relatives. *Gastroenterology* 1996; 111: 587–596.
29. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV Jr et al. Autoimmune disorders and extraintestinal manifestations in first-degree familial and sporadic inflammatory bowel disease: a case control study. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:207-214.
30. Polito JMI. Preliminary evidence for genetic anticipation in Crohn's disease. *Lancet* 1996; 347: 798–800.
31. Picco MFM. Methodologic pitfalls in the determination of genetic anticipation: the case of Crohn's disease. *Annals of Internal Medicine* 2001; 134: 1124–1129.
32. Bridger S, Lee JCV, Bjarnason I et al. In siblings with similar genetic susceptibility for inflammatory bowel disease, smokers tend to develop Crohn's disease and non-smokers develop ulcerative colitis. *Gut* 2002; 51:21-25.
33. Halfvarson J, Jess T, Magnuson A et al. Environmental factors in inflammatory bowel disease: a co-twin control study of a Swedish-Danish twin population. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12:934-935.
34. Vermeire S, Rutgeerts P. Current status of genetics research in inflammatory bowel disease. *Genes Immun* 2005; 6:637-645.
35. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature* 1996; 379: 821–3.
36. Satsangi J, Parkes M, Louis E, et al. Two-stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Nat Genet* 1996; 14: 199–202.
37. Cho JH, Nicolae DL, Gold LH, et al. Identification of novel susceptibility loci for inflammatory bowel disease on chromosomes 1p, 3q, and 4q: evidence for epistasis between 1p and IBD1. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 7502–7.
38. Hampe J, Schreiber S, Shaw SH, et al. A genome wide analysis provides evidence for novel linkages in inflammatory bowel disease in a large European cohort. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 808–16.
39. Ma Y, Ohmen JD, Li Z, et al. A genome wide search identifies potential new susceptibility loci for Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 271–8.
40. Duerr RH, Barmada MM, Zhang L, et al. High-density genome scan in Crohn's disease shows confirmed linkage to chromosome 14q11–12. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1857–62.
41. Rioux JD, Silverberg MS, Daly MS, et al. Genome wide search in Canadian families with inflammatory bowel disease reveals two novel susceptibility loci. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 1863–70.
42. Williams CN, Kocher K, Lander ES, Daly MJ, Rioux JD. Using a genome-wide scan and meta-analysis to identify a novel IBD locus and confirm previously identified IBD loci. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 375–81.
43. Paavola-Sakki P, Ollikainen V, Helio T, et al. Genome-wide search in Finnish families with inflammatory bowel disease provides evidence for novel susceptibility loci. *Eur J Hum Genet* 2003; 11: 112–20.
44. Vermeire S, Rutgeerts P, Van Steen K, et al. Genome wide scan in a Flemish inflammatory bowel disease population: support for the IBD4 locus, population heterogeneity, and epistasis. *Gut* 2004; 53: 980–6.
45. Barmada MM, Brant SR, Nicolae DL, et al. A genome scan in 260 inflammatory bowel disease-affected relative pairs. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 15–22.
46. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, et al. Association of CARD15 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599–603.
47. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603–6.
48. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001; 357: 1925–8.
49. Cho JH. Significant role of genetics in IBD: the NOD2 gene. *Rev Gastroenterol Disord* 2003; 3 Suppl 1:S18-22.
50. The IBD International Genetics Consortium. International collaboration provides convincing linkage replication in complex disease through analysis of a large pooled data set: Crohn disease and chromosome 16. *Am J Hum Genet*. 2001; 68:1165–1171.
51. Mendoza JL, Murillo LS, Fernández L, et al. Prevalence of mutations of the NOD2/CARD15 gene and relation to phenotype in Spanish patients with Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 1235–40.
52. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T et al. Toward and 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 Suppl A:S5-36.
53. Economou M, Trikalinos TA, Loizou KT et al. Differential effects of NOD2 variants on Crohn's disease risk and phenotype in disease populations. *Am J Gastroenterol* 2004; 99:2393-404.
54. Kobayashi KS, Chamaillard M, Ogura Y et al. Nod2-dependent regulation of innate and adaptive immunity in the intestinal tract. *Science* 2005; 307:731–4.
55. Hisamatsu T, Suzuki M, Reinecker HC, Nadeau WJ, McCormick BA, Podolsky DK. CARD15/NOD2 functions as an antibacterial factor in human intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2003; 124: 993–1000.
56. Inohara N, Ogura Y, Fontalba A, et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. *J Biol Chem* 2003; 278: 5509–12.
57. Lala S, Ogura Y, Osborne C, et al. Crohn's disease and the NOD2 gene: a role for paneth cells. *Gastroenterology* 2003; 125: 47–57.
58. Wehkamp J, Harder J, Weichenthal M, et al. NOD2 (CARD15) mutations in Crohn's disease are associated with diminished mucosal alpha-defensin expression. *Gut* 2004; 53: 1658–64.

59. Abreu MT, Taylor KD, Lin YC, et al. Mutations in NOD2 are associated with fibrostenosing disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 679–88.
60. Lesage S, Zouali H, Cezard JP, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype–phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002; 70: 845–57.
61. Brant SR, Picco, Achkar et al. Defining complex contribution of NOD2/CARD15 mutations, age at onset and tobacco use on Crohn's disease phenotypes. *Inflamm Bowel Dis* 2003; 9:281-9.
62. Rioux JD, Daly MJ, Silverberg et al. Genetic variation in the 5q31 cytokine gene cluster confers susceptibility to Crohns disease. *Nat Genet* 2001;29:223-8.
63. Peltekova VD, Wintle RF, Rubin LA, et al. Functional variants of OCTN cation transporter genes are associated with Crohn disease. *Nat Genet* 2004; 36: 471–5.
64. Stoll M, Corneliusen B, Costello CM, et al. Genetic variation in DLG5 is associated with inflammatory bowel disease. *Nat Genet* 2004; 36: 476–80.
65. McGovern DP, Hysi P, Ahmad T, et al. Association between a complex insertion/deletion polymorphism in NOD1 (CARD4) and susceptibility to inflammatory bowel disease. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1245–50.
66. Franchimont D, Vermeire S, El Housni H, et al. Deficient host-bacteria interactions in inflammatory bowel disease? The toll-like receptor (TLR)-4 Asp299gly polymorphism is associated with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 2004; 53: 987–92.
67. Duerr RH, Taylor KD Brant SR et al. A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*, 2006; 314:1403-5.
68. Laghi L, Costa S, Saibeni S, et al. Carriage of CARD15 variants and smoking as risk factors for resective surgery in patients with Crohn's ileal disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22:557-64.
69. Pierik M, Yang H, Barmada MM, et al. The IBD international genetics consortium provides further evidence for linkage to IBD4 and shows gene-environment interaction. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:1-7.
70. Stokkers PC, Reitsma PH, Tygat GN et al. HLA-DR and –DQ phenotypes in inflammatory bowel disease: a metaanalysis. *Gut* 1994; 45:395-401.
71. Ahmad T, Ammuzzi A, Neville M et al. The contribution of human leucocyte antigen complex genes to disease phenotypes in ulcerative colitis. *Tissue Antigens* 2003; 62:527-35.
72. Bouma G, Crusius JB, García-González MA, et al. Genetic markers in clinically well defined patients with ulcerative colitis (UC). *Clin Exp Immunol.* 1999; 115:294–300.
73. De la Concha EG, Fernández-Arquero M, Martínez A et al. Amino acid polymorphism in residue 71 in the HLA-DR beta chain plays a critical role in susceptibility to ulcerative colitis. *Digest Dis Sci* 1999; 44:2324-9.
74. De la Concha EG, Fernández-Arquero M, Lopez-Nava G, et al. Susceptibility to severe ulcerative colitis is associated with polymorphism in the central MHC gene IKBL. *Gastroenterology.* 2000; 119:1491–1495.
75. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, et al. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 854–66.
76. Weinsilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980; 32:651-62.
77. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000; 118: 1025–30.
78. McGovern D, Ahmad T, Van Heel D et al. Cytochrome p450 and multidrug-resistance gene 1 (MDR-1) polymorphisms: predictors of the need for colectomy in ulcerative colitis?. *Gastroenterology* 2002; 122:W1313.
79. Ricart E, Taylor WR, Loftus EV, et al. N-acetyltransferase 1 and 2 genotypes do not predict response or toxicity to treatment with mesalamine and sulfasalazine in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1763–8.
80. Louis E, El Ghoul Z, Vermeire S, et al. Association between polymorphism in IgG Fc receptor IIIa coding gene and biological response to infliximab in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 511.
81. Hlavaty T, Pierik M, Henckaerts L, et al. Polymorphisms in apoptosis genes predict response to infliximab therapy in luminal and fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 613–26.
82. Urcelay E, Mendoza JL, Martínez A, Fernández F, Taxonera C et al. IBD5 polymorphisms in inflammatory bowel disease: Association with response to infliximab. *World J Gastroenterol* 2005; 11:1187-92.

TEMA 4. BIOMARCADORES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

José Manuel Herrera Justiniano*, Federico Gómez Camacho**

*Unidad de EII. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

**Unidad de EII. Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

En la etiopatogénesis de la enfermedad inflamatoria intestinal existen tres factores determinantes: susceptibilidad genética, la flora entérica y la respuesta inmune de la mucosa intestinal. Como define Fiocchi : "en individuos genéticamente susceptibles, la pared intestinal se inflama cuando existe una inapropiada y exagerada respuesta inmune a las bacterias intraluminales" ¹.

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU) se caracterizan por períodos de remisión y de recidiva, resultando fundamental definir de forma precisa las características de ambos estadios en cada paciente, con objeto de aplicarles las medidas terapéuticas más oportunas. Se han establecido una serie de índices, exploraciones y parámetros que nos van a servir para medir la actividad y la extensión de la enfermedad, valorar objetivamente la eficacia de las diferentes drogas en los ensayos terapéuticos, detectar de forma precoz las recidivas, e intentar obtener información predictiva de la recurrencia y recidiva.

Respecto a los índices de valoración de la actividad clínica, se utilizan fundamentalmente el de Truelove-Witts y el índice de severidad clínica en la CU y el CDAI, Harvey-Bradshaw y Van Hess en la EC, empleándose el índice de calidad de vida en ambas. Sirven para definir la remisión y valorar la actividad inflamatoria, pero no tienen valor en la predicción de recidivas. El grado de actividad se puede precisar de forma objetiva mediante la endoscopia, la histología, los tests de permeabilidad intestinal y los estudios isotópicos.

La endoscopia y el estudio histológico juegan un papel fundamental en el diagnóstico de estos pacientes y, en ocasiones, resultan necesarios cuando se sospechan complicaciones o para efectuar procedimientos terapéuticos. Su carácter invasivo hace que no sean eficaces para medir de forma regular la actividad inflamatoria de cada paciente. Respecto a los tests de permeabilidad intestinal, están basados en la determinación urinaria de compuestos ingeridos previamente, generalmente azúcares no metabolizables (L-Rhamnose, Manitol, Lactulosa) u otros compuestos (Cr-EDTA, PEG). Se utilizan fundamentalmente para medir la actividad en niños con EC o con CU extensa: un test anormal en pacientes inactivos clínicamente, predice recidivas tempranas en pacientes con EC de intestino delgado, no siendo tan útiles en pacientes con afectación cólica ². Entre los estudios isotópicos, la excre-

ción en heces de leucocitos marcados con In111 permite la cuantificación objetiva de la inflamación intestinal en la EC y en la CU, pudiendo predecir las recidivas³, pero es un método caro, requiere la recogida prolongada de heces y expone al paciente a radiaciones, por lo que no se utiliza.

Con la intención de poder cuantificar la actividad inflamatoria de una forma simple, eficaz, barata y objetiva y que, además, se pueda predecir la posibilidad de recidiva de la EII, se han utilizado diferentes parámetros que han sido denominados biomarcadores ó marcadores biológicos de actividad. En la actualidad existen dos tipos fundamentalmente, los serológicos y los fecales. En la EII se ocasionan determinadas alteraciones que estimulan a las células del sistema inmune de la lámina propia intestinal (leucocitos, monocitos, macrófagos y células endoteliales) lo que conduce a la producción de citocinas inductoras de la síntesis de reactantes de fase aguda ^{4,5}. Por otro lado, las alteraciones de la inmunidad humoral serían las responsables de la producción de anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos, predominantemente de patrón perinuclear (pANCA) y de detección más frecuente en la CU, y de los anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) de tipo IgA o IgG, más específicos de la EC ⁶.

Dentro de los biomarcadores serológicos se pueden considerar los reactantes de fase aguda (PCR, orosomucoide, alfa-1-antitripsina, haptoglobina, fibrinógeno), los hematológicos (VSG, plaquetas, leucocitos, coagulación), las citocinas (TNF-alfa, IL-1, IL-2, IL-6) y otros (osteopontina, p-ANCA, ASCA). Los biomarcadores fecales son proteínas y productos de degradación leucocitarios, presentes en la luz intestinal, que, para ser útiles, han de ser estables, conservarse fácilmente y no ser degradables por las enzimas contenidas en la luz intestinal; entre ellos podemos considerar la proteína Alfa-1-Antitripsina y diversos productos de degradación leucocitaria: calprotectina, lactoferrina, elastasa de los polimorfonucleares (PMN) y la lisozima.

¿Cuál es el papel actual de los biomarcadores en la EII?. Esencialmente sirven para diferenciar entre patología orgánica y funcional digestiva y, en el caso de la de EII, distinguirían las situaciones activas de las quiescentes de la enfermedad, pudiendo, tal vez, predecir la aparición de recaídas y ser testigos de las respuesta a distintos tratamientos ⁷.

Analicémoslos:

Proteína C reactiva (PCR): se sintetiza en el hígado en pequeñas cantidades (< 1 mg/l) merced a la influencia de la IL-1 β , IL-6 y TNF- α , incrementándose de forma notoria, sobre todo en procesos inflamatorios. Niveles entre 10 y 40 mg/l son propios de inflamaciones leves y virasis, mientras que cifras de 50 a 200 mg/l indican inflamaciones más intensas o infecciones bacterianas, alcanzando cifras superiores a 200 mg/l en los casos más graves y quemados^{8,9}. Se incrementa en las fases activas de la EII, siendo más notable la elevación en la EC que en la CU, lo que se ha atribuido a mayor expresión de IL-6 en la primera, a la afectación transmural en la EC y sólo mucosa en la CU y a polimorfismo genético en el gen que regula su producción, situado en el brazo largo del cromosoma 1¹⁰. En los pacientes con clínica sugestiva de EII, la sensibilidad y especificidad diagnóstica de la PCR son del 80 y 83%, respectivamente, cifras que alcanzan el 100 y 91% en el diagnóstico de la EC, y descienden al 55 y 81% en la CU; no obstante, aunque la PCR resulta de marcada utilidad en el diagnóstico diferencial de la EII con otras enfermedades gastrointestinales, orgánicas o funcionales, no ha demostrado ser válida en diferenciar la CU de la EC^{11,12}. Sólo el 10% de los pacientes con EC activa presentan niveles persistentemente normales de PCR, lo que se relaciona con la localización ileal de la enfermedad, con resecciones quirúrgicas previas y con una mayor tendencia a evolucionar al fenotipo estenosante.

En los demás casos, los niveles de PCR guardan estrecha relación con la actividad de la enfermedad así como con la afectación endoscópica e histológica^{12,13}. No se ha demostrado de forma contundente que la PCR pueda predecir la probabilidad de recidiva de la EII y sus niveles no se influyen por los tratamientos empleados, ya que sólo descienden si los fármacos resultan eficaces en resolver el proceso inflamatorio. Travis et al. han encontrado que, en pacientes con CU grave tratados con esteroides intravenosos o con ciclosporina, niveles de PCR superiores a 45 mg/l a los tres días de tratamiento, predicen la necesidad de colectomía¹⁴.

Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)^{15,16}: mide la velocidad con la que los hematíes sedimentan en un tubo capilar, alterándose por el tamaño, la forma y número de los hematíes (anemia) y por la concentración plasmática de proteínas. Tarda varios días en normalizarse tras resolverse el proceso inflamatorio, pudiendo ser normal en caso de EC estenosante y en las formas distales de CU, y correlacionándose bien con la actividad inflamatoria de las formas extensas de CU. En la EC se observa mayor concordancia con la actividad de la enfermedad con afectación cólica que en la que sólo existe afectación ileal. No parece útil para predecir recidivas en pacientes asintomáticos y no es un buen sistema para monitorización de tratamiento.

Orosomucoide o α -1 glicoproteína ácida: con una vida media de unos 5 días, resulta poco útil para detectar cambios clínicos, sobre todo en pacientes graves con EII. No obstante, en la EC, sus niveles plasmáticos se correlacionan bastante bien con el CDAI y otros índices de actividad, y también se correlacionan con la pérdida proteica en la CU¹⁷.

Osteopontina: Se trata de una fosfoproteína glicosilada que interviene en el metabolismo óseo, en la inflamación y en la inmunidad frente a procesos infecciosos. Sus niveles se elevan en la EC y, en la CU, diferenciaría las formas

activas e inactivas¹⁸.

Los Leucocitos y las Plaquetas no son buenos marcadores de actividad en la EII, alterándose por diversas causas (tratamiento esteroideo, presencia de abscesos, tratamiento inmunosupresor). Los niveles de Albúmina descienden en la EII grave, pudiendo predecir la falta de respuesta al tratamiento médico, especialmente en la CU, alterándose también por la desnutrición y las pérdidas intestinales. La Neopterina, es producida y liberada por los monocitos / macrófagos bajo estímulos infecciosos, inflamatorios, autoinmunes o neoplásicos; es inespecífica. Tampoco existen datos que avalen la utilidad de la Beta-2-Microglobulina como medidor de actividad en la EII. Otros marcadores séricos como el ácido siálico, el fibrinógeno y la alfa-2-globulina no han demostrado ser superiores a la PCR, esencialmente debido a su prolongada vida media.

Los biomarcadores fecales son muy accesibles en los pacientes con EII, pero se elevan en otros procesos (carcinoma colo-rectal). Al representar la presencia de inflamación intestinal, resultan de utilidad para descartar procesos funcionales del aparato digestivo. Los más importantes son:

Calprotectina fecal: representa el 60% del citosol de los granulocitos y sólo se eleva en procesos orgánicos propiamente digestivos que cursan con marcada eliminación de leucocitos por las heces, pudiendo evitar la necesidad de una colonoscopia diagnóstica⁷. Se correlaciona bien con la excreción de In111 en heces, técnica ya mencionada. Es muy estable en heces (hasta una semana) a temperatura ambiente, precisándose escasa cantidad (5 g) para su determinación por un test de ELISA. Aunque los valores normales se cifran en 50 mg/l, algunos aconsejan cifras más altas (60-100 mg/l). Los AINE y los inhibidores de la bomba de protones elevan los niveles de este reactante. En el diagnóstico de CU o de EC, en pacientes con clínica compatible, la calprotectina posee una sensibilidad del 89% y una especificidad del 93%, cifras que ascienden al 95 y 97%, respectivamente, en la EC^{19,20}. Su elevado poder predictivo negativo para el diagnóstico de una enfermedad o neoplasia intestinal hace poco probable la presencia de organicidad con niveles normales de este marcador²¹.

Los niveles de calprotectina se correlacionan muy bien con la actividad de la EII, tanto en la CU como en la EC, así como con el grado de inflamación del reservorio ileal (reservoritis)²²; además, esta relación es más precisa con los hallazgos histológicos que con los endoscópicos, lo que sugiere mayor sensibilidad que estos últimos para evaluar la actividad. El poder predictivo de la calprotectina en la recidiva de la EII precisa más estudios que establezcan el nivel de corte con precisión y aspectos cronológicos de la recidiva, si bien Tibble y cols. han demostrado que, una vez en remisión clínica, el 90% de los pacientes que tenían niveles elevados de este marcador al inicio del estudio (> 50 mg/L) recidivaron en el plazo de un año, lo que sólo se observó en el 10% de los que tenían niveles normales; este poder predictivo no se logró poner de manifiesto, en este trabajo, con la PCR ni con la VSG²³. Posteriormente un trabajo de Costa et al.²⁴, con un nivel de corte diferente (150 μ g/g) mostraba unos resultados similares de sensibilidad y especificidad para predecir recidivas en el año siguiente en pacientes con CU, con resultados muy inferiores en pacientes con enfermedad de Crohn, con una especificidad en éstos de solo un 43%, lo que se ha atribuido a la menor proporción de afectación cólica en la serie

de Costa ²⁵.

Lactoferrina fecal: es una glucoproteína transportadora del hierro, presente en los neutrófilos activados, siendo muy estable en heces y cuantificándose por un sencillo método de ELISA. Sus niveles en heces (1.45 µg/g) se elevan considerablemente en la EII, así como en las enteritis infecciosas. En pacientes con sospecha de EII, la sensibilidad y especificidad de la lactoferrina fecal es del 82 y 93%, respectivamente, cifras similares a las de la calprotectina fecal ²⁶. Un estudio reciente que compara la calprotectina con la lactoferrina en el diagnóstico diferencial entre EII y patología gastrointestinal concluye que la primera es más fiable a tal fin ²⁷. Se le ha considerado un buen marcador de recidiva al elevarse significativamente en pacientes clínicamente inactivos que desarrollaran a corto plazo un brote de actividad. Su uso en niños con EII ha demostrado ser tan sensible como la calprotectina y con mayor poder discriminatorio ²⁸.

Alfa 1-Antitripsina fecal: la pérdida de proteínas a través de la pared intestinal inflamada puede ser objetivada cuantificando la alfa-1-antitripsina en heces. En la enfermedad de Crohn la excreción en heces de alfa-1-antitripsina está elevada respecto a controles sanos, siendo controvertido que dicha elevación sea directamente proporcional a la actividad de la enfermedad, y tampoco se ha demostrado que se correlacione con la respuesta al tratamiento. El aclaramiento de alfa-1-antitripsina (alfa-1-antitripsina fecal/alfa-1-antitripsina sérica) ha demostrado ser más discriminatorio y sensible en el diagnóstico de la EII que la determinación aislada en heces de alfa-1-antitripsina. En la CU, la determinación de dicha proteína no ha mostrado la misma utilidad que en la EC.

Inmunoglobulinas: La excreción fecal de IgA polimérica ha mostrado una buena correlación con el CDAI en la enfermedad de Crohn, mostrando una buena especificidad (95 %) pero sólo moderada sensibilidad (73 %).

Nuevos marcadores emergen, relacionados esencialmente con la fisiopatología de la EII. Diversas citoquinas como el TNF- α , las interleuquinas IL-1, IL-1ra, IL-2, IL-6, IL-8 y distintas moléculas de adhesión celular (ICAM-1, VCAM-1, E-Selectina y P-Selectina) se han relacionado con el grado de actividad de la EII, pero ninguno de ellos ha logrado desplazar a los biomarcadores clásicos en la evaluación de la CU o de la EC. Existen otras sustancias, anticuerpos producidos como consecuencia de las alteraciones de la inmunidad humoral en la EII, con los que se pretende ayudar un diagnóstico más preciso de la CU o EC y que tendrían una especial utilidad en los pacientes diagnosticados de colitis indeterminada.

Anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA): comprenden una serie de anticuerpos, fundamentalmente IgG, que reaccionan frente a antígenos situados en los gránulos del citoplasma de los neutrófilos y que, por inmunofluorescencia, adoptan tinción perinuclear (pANCA). En una revisión de 51 estudios (3.779 pacientes) Gisbert y cols. calculan una media ponderada de pANCA del 55% en la CU, con oscilaciones amplias (30-83%) ⁶, ²⁹. Esta relativamente baja prevalencia de pANCA en la CU, las diferencias según la serie analizada, y el que también estén presentes en la EC con una prevalencia media del 17%, restan valor a este marcador para diferenciar entre pacientes con CU y controles sanos ²⁹. Su sensibilidad para diagnosticar una CU entre los pacientes con clínica compatible oscila del 38 al 89%, pero su especificidad alcanza el 93%, datos similares a los obtenidos

al valorar su utilidad en el diagnóstico de CU entre los pacientes diagnosticados de EII ²⁹

Anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA): Gisbert y cols. ²⁹ analizan 21 trabajos (2.191 pacientes con EC) encontrando una prevalencia media de ASCA del 56 al 95%, también con notables oscilaciones, según las series (33-76%) y, al igual que sucede con los pANCA y la EC, los ASCA se encuentran en una media del 17% de los pacientes con CU, y su estudio para diferenciar a los pacientes con EC de los controles sanos ofrecen también baja sensibilidad (50-60%) con alta especificidad (91-94%) ^{30, 31}. La determinación conjunta de los pANCA y los ASCA posee mayor utilidad para diferenciar la CU de la EC entre los pacientes con colitis indeterminada: los pacientes pANCA (+) y ASCA (-) tienen mayor probabilidad de padecer una CU (64%), mientras que los ASCA (+) y pANCA (-) poseen mayor probabilidad de una EC (80%) ^{32, 33}. La presencia de pANCA o ASCA no se relaciona con el grado de actividad de la CU o la EC. Los pacientes con EC y pANCA positivos poseen características fenotípicas clínicamente similares a una CU izquierda y la presencia de ASCA se asocia a un fenotipo estenosante o fistulizante de localización preferente en íleon distal, con mayores necesidades de cirugía temprana ³⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fiocchi C.: Inflammatory Bowel Disease: Etiology and Pathogenesis. *Gastroenterology* 1998;115:182-205
2. Arnett I, Kingstone K, Ghosh S: Abnormal Intestinal Permeability Predicts Relapse in Inactive Crohn's Disease. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 1163-1169
3. Roseth AG, Schmidt PN, Fagerhol MK. Correlation between Faecal Excretion of Indium-111-Labelled Granulocytes and Calprotectin, a Granulocyte Marker Protein, in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Scand J Gastroenterol.* 1999; 34: 50-54
4. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P: C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 661-665.
5. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P: Laboratory markers in IBD: useful, magic or unnecessary toys?. *Gut* 2006; 55: 426-431).
6. García Herola A, Nos Mateu P, Ponce García J: Anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA) en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2000; 23: 16-23
7. García Sánchez MV, Gómez Camacho F, Poyato González A et al.: How accurate is fecal calprotectin in predicting an abnormal colonoscopy?. *13 Th UEGW. Gut* 2005 (Suppl) 54: A168
8. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P: C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10: 661-665.
9. Tall AR: C-reactive protein reassessed. *N Engl J Med* 2004; 350: 1450-1452
10. Russell AI, Cunninghame Gram. DS, Shepherd C, Robertson CA, Whittaker J, Meeks J, Powell RJ, Isenberg DA, Walport WJ, Vyse TJ: Polymorphism at the C-reactive protein locus influences gene expression and predisposes to systemic lupus erythematosus. *Hum Mol Genet* 2004; 13: 137-147
11. Shine B, Berhouse L, Jones JE, Landon J: C-reactive protein as an aid in the differentiation of functional and inflammatory bowel

- disorders. *Clin Chim Acta* 1985; 148: 105-109
12. Niederau C, Backmerhoff F, Schumacher B: Inflammatory mediators and acute phase proteins in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Hepatogastroenterology* 1997; 44: 90-107
 13. López-Morante AJ, Sáez-Royuela F, Yuguero del Moral L, Martín Lorente JL, Ojeda Jiménez G: The usefulness of reactive protein C in managing patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Rev Esp Enferm Dig* 1993; 83: 5-9
 14. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, Jewell DP: Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996; 38: 905-910
 15. Sachar DB, Smith H, Chan S et al.: Erythrocytic sedimentation rate as a measure of clinical activity in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 647-650
 16. Sachar DB, Luppescu NE, Bodian C et al.: Erythrocyte sedimentation as a measure of Crohn's disease activity: Opposite trends in ileitis versus colitis. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12: 643-646
 17. Fagan EA, Dyck RF, Maton PN, Hodgson HJ, Chadwick VS, Petrie A, Pepys MB: Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Eur J Clin Invest* 1982; 12: 351-359
 18. Mishima R, Takeshima F, Sawai ,et al. High Plasma Osteopontin Levels in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *J Clin Gastroenterol* . 2007; 41: 167-171
 19. Tibble J, Teathon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M, Bjarnason I: A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000; 47: 506-513
 20. Summerton CB, Longlands MG, Wiener K, Shreeve DR: Faecal calprotectin: a marker of inflammation throughout the intestinal tract. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 841-845
 21. Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J: Papel de los marcadores biológicos en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 117-129
 22. Thomas P, Rihani H, Roseth A, Sigthorsson G, Price A, Nicholls RJ, Bjarnason I: Assessment of Ileal Pouch Inflammation by Single-Stool Calprotectin Assay. *Dis Colon Rectum*. 2000; 43: 214-220
 23. Tibble JA, Sigthorsson G, Brodger S, Fagerhol MK, Bjarnason I: Surrogate markers of intestinal inflammation are predictive of relapse in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 15-22
 24. Costa F, Mumolo MG, Ceccarelli L et al.: Calprotectin is a stronger predictive marker of relapse in ulcerative colitis than in Crohn's disease. *Gut* 2005; 54: 364-368
 25. Hanaway P, Roseth A.: Inflammatory biomarkers predict relapse in IBD. *Gut* 2005; 54: 1346-13
 26. Kane SV, Sandborn WJ, Rufo PA, Zholudev A, Boone J, Lyerly D, Camillero M, Hanauer SB: Fecal lactoferrin is a sensitive and specific marker in identifying intestinal inflammation. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1309-1314
 27. Silberer H, Kuppers B, Michisch O, Baniewicz W, Drescher M, Traber L, Kempf A, Schmidt-Gayk H: Fecal leucocyte proteins in inflammatory bowel disease and irritable bowel disease syndrome. *Clin Lab* 2005; 51: 117-126
 28. Walker T, Land L, Kartashov A.,et al.: Fecal Lactoferrin Is a Sensitive and Specific Marker of Disease Activity in Children and Young Adults With Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 414-422
 29. Gisbert JP, Gomollón F, Maté J, Pajares JM: Papel de los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) y anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26: 312-324.
 30. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X, Rutgeerts P: Diagnostic value of anti-Saccharomyces cerevisiae and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 730-734
 31. Conrad K, Schmechta H, Klafki A, Lobeck G, Uhlig HH, Gerdi S, Hender J: Serological differentiation of inflammatory bowel diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14: 129-133
 32. Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Colombel JF, Fleming KA, Seibold F, Homburger HA et al.: Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patient with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 192-201
 33. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, Sendid B, Poulain D, Peeters M, Geboes K et al.: The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. *Gastroenterology* 2002; 122: 1242-1247
 34. Papp M, Norman GL, Altorjay I, Lakatos PL.: Utility of serological markers in inflammatory bowel diseases: Gadget or magic?. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 2028-2036

TEMA 5. EVIDENCIAS CIENTÍFICAS SOBRE LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON MESALAZINA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Pedro Guerrero Jiménez

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Virgen de Valme. Sevilla.

Los aminosalicilatos, cuyo principal componente es el 5-Aminosalicílico (5-ASA) también llamado Mesalazina, poseen acción local sobre la mucosa intestinal inflamada y son susceptibles de ser administrados por vía oral o rectal, habiendo demostrado su eficacia en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La molécula de 5-Aminosalicílico no puede administrarse como tal, ya que se absorbería en los primeros tramos del tubo digestivo, impidiendo que alcance segmentos más distales, que son precisamente los más frecuentemente inflamados. Surgen así nuevas formulaciones galénicas en las que se recubre la molécula de Mesalazina para ser liberada en diferentes partes del intestino (tabla 1).

Salicilatos en el tratamiento de la colitis ulcerosa

La Sulfasalazina o Sulfapiridina, cuyo principio activo es el ácido 5-Aminosalicílico, fue el primer salicilato empleado con éxito para el tratamiento de la CU ¹. Numerosos ensayos controlados han demostrado la superioridad del 5 ASA sobre el placebo para inducir la remisión de la CU. Un meta-análisis realizado por Sutherland et al. ² sobre 8 trabajos randomizados que incluían a más de 900 enfermos, mostró una ventaja terapéutica evidente del 5ASA sobre placebo con una OR de 2 (95% de IC, para unos valores entre 1,5 y 2,7). Recientemente, la última revisión de la Cochrane ³ muestra resulta-

Tabla I. Características de los diferentes Salicilatos disponibles

Producto	Liberación	Nombre comercial	Lugar de acción
Mesalazina (microgranulos de etil-celulosa)	Tiempo	Pentasa	Desde Duodeno hasta cólon izquierdo
Mesalazina (Eugradit-L)	pH > 6	Claversal, Salofalk	Ileon preterminal,- Colon Izq.
Mesalazina (Eugradit-S)	pH >7	Lixacol	Ileon terminal –Colon Izq.
Sulfasalazina	Enlace AZO	Salazopirina	Colon
Olsalazina	Enlace AZO	Rasal: retirada del mercado	Colon
Balsalazina	Enlace AZO	No comercializada	Colon
5-ASA MMx	pH depend	No comercializada en España	Colon

dos similares. Aunque este tipo de revisiones presenta una heterogeneidad muy marcada entre los diferentes ensayos que hace difícil la interpretación de los resultados, la OR para conseguir la remisión completa global fue menor del 0,53 (IC: del 95%: entre 0,36 a 0,79). Respecto a la curación de la mucosa, dos de los estudios analizados demostraron capacidad significativa para inducir la remisión endoscópica aunque el fármaco era superior al placebo con una OR de 0.67 (IC del 95% entre 0.47 y 0.95) ³.

Respecto a la dosis de Mesalazina, no se encontraron diferencias significativas entre las dosis de 1.5, 3 ó 4.5 gr./d aunque, en este trabajo ⁴, dosis <2gr/d mostraban un marcado entretencimiento para obtener respuesta terapéutica. Los estudios ASCEND I y ASCEND II que comparan dosis de 2,4 con 4,8 g/d no encontraron diferencias significativas para una pauta u otra en cuanto a conseguir respuesta terapéutica (59% y 72% a las 6 semana de tratamiento respectivamente) ⁵. La revisión Cochrane de 2003⁶ como la de 2006³, sugieren una mayor tendencia, aunque no significativa, a relacionar eficacia con mayor dosis, aunque esta tendencia sea una consecuencia marginal de las revisiones.

Un aspecto importante a comentar sería sobre las diferencias entre la Mesalazina y su precursor la Salazopirina, desde el punto de vista de su eficacia. La última revisión de la Cochrane no encuentra diferencias significativas en la respuesta terapéutica para una formulación u otra, siendo la OR combinada para ambas de 0.83 (IC del 95% entre 0.60 y 1.13); tampoco había diferencias en cuanto a la remisión endoscópica OR de 0.66 (IC del 95% 0.42 a 1.04) y una p =0.287 para los 6 estudios que hacían referencia a este aspecto ³.

La Mesalazina se ha impuesto sobre la Salazopirina por los efectos secundarios de la segunda (30%) ⁷. La última revisión de la Cochrane ³ analiza 7 estudios y confirma que el número de efectos secundarios fue mayor de forma significativa para los pacientes tratados con Salazopirina que con Mesalazina: OR:0.34 (IC:95%: 0.19 a 0.63). En un trabajo donde se revisan casi 700 pacientes seguidos durante mas de 5 años, los efectos adversos son referidos en 20% de los que eran tratados con salazopirina respecto al 6.5% de los que lo eran con Mesalazina ⁸.

Respecto al mantenimiento de la remisión, la Mesalazina se mostró superior a placebo de forma claramente significativa independientemente de la dosis (< 1gr/d, 1 a 1,9 g/d, ó > a 2gr/d), aunque no se observó, como ocurría con la inducción, una tendencia a depender de la dosis; la OR fue de 0.47 (IC 0.36 a 0.62) con un NNT = 6 ⁹. Si comparamos la eficacia de la Mesalazina con la de la Salazopirina, en la revisión de la Cochrane ⁹, sobre 11 ensayos y mas de 1500 pacientes, cuando se analizaba el fracaso para el mantenimiento de la remisión clínica o endoscópica (abandonos y recaídas) la Salazopirina se mostró superior a la Mesalazina, con una OR de 1,29 (IC:95% entre 1,05 y 1,57) y un NNT negativo; esta significación estadística era evidente para el análisis a los seis primeros meses, perdiéndose dicha significación cuando se analizaban los resultados a 12 meses. Respecto a los efectos adversos durante el tratamiento de mantenimiento, fueron similares para ambos fármacos, si bien es cierto que en los estudios de mantenimiento solo se incluían pacientes que ya habían mostrado ser tolerantes a la Salazopirina.

En las formas distales (proctitis y colitis izquierdas) con afectación hasta el ángulo esplénico del colon, las formulaciones tópicas de la Mesalazina (supositorios, espuma o enemas) son una alternativa no solo como monoterapia sino como tratamiento combinado para mejorar la eficacia en el tratamiento de fase aguda de las formas leves y moderadas de la enfermedad, al conseguir concentraciones hasta 100 veces superiores de 5-Aminosalicilico sobre la mucosa enferma ¹⁰. La evidencia de la eficacia de estas formulaciones deriva del meta-análisis de Marshall ¹¹, donde la Mesalazina por vía rectal era claramente superior al placebo con una OR de 7,4 (IC del 95% para 4,7 a 11,5) tanto para conseguir la remisión clínica como para la mejoría de los índices histológico y endoscópico. Respecto a la dosis, las diferentes formas de presentación de estas formulaciones tópicas no afectan a los resultados ¹².

Dos estudios comparan los resultados del tratamiento con Mesalazina oral, tópica o asociación de ambas, en el tratamiento de las formas izquierdas de CU; en el primero de ellos, Safdi M et al ¹³ concluyen que las tres formas fueron bien toleradas, produciéndose mas precozmente el alivio sintomático de la rectorragia con la combinación de ambas vías que con el uso aislado de cada una de ellas. Esta ventaja no se confirma en otros estudios realizados como en el de GETECCU ¹⁴, donde no se aprecia un predominio significativo de ninguna alternativa Cohen RD et al. ¹⁵ en otro meta-análisis encuentra que las formas tópicas son mas eficaces que las formas orales y que la respuesta no es dosis dependiente, pero que sí está en función del tiempo de tratamiento siendo el índice de remisión casi el doble cuando se mantiene 4 semanas en lugar de 2. Lamet M et al. ¹⁶ compara la eficacia de los supositorios de 500 mg frente a los de 1 g de 5ASA tampoco encuentra diferencias entre ambas presentaciones. Saro C ¹⁷, en una revisión sobre el tratamiento con 5ASA en las formas distales de CU, concluye que el uso de 5ASA para el tratamiento tópico de la CU distal activa leve-moderada presenta un nivel de evidencia 1a, y un grado de recomendación A. El tratamiento combinado tópico y oral en la CU distal activa leve-moderada tiene un nivel de evidencia 1b y un grado de recomendación A, siendo las formas tópicas de 5ASA más eficaces que los esteroides tópicos con un nivel de evidencia 1b y un grado A de recomendación.

Salicilatos en el tratamiento de la enfermedad de Crohn

Menos evidente es el papel de los salicilatos en el tratamiento de la Enfermedad de Crohn, tanto para el brote activo como para el mantenimiento de la remisión. Respecto al tratamiento del brote agudo, la mayoría de los trabajos sólo analizan la eficacia de los salicilatos como tratamiento único para el control de la enfermedad en brotes leves o moderados. La heterogeneidad de la propia enfermedad, es probablemente el origen de contradicciones o situaciones de difícil explicación para justificar los resultados dispares de respuesta para el tratamiento del brote agudo de los pacientes con EC. Así, por ejemplo, los trabajos cooperativos como el americano de Summers et al. ¹⁸ del año 1979, o como el del grupo europeo de Malchow H. ¹⁹ de 1984, mostraron eficacia para la Salazopirina a dosis de 3 - 4.5 gr./d. para inducir la remisión; sin embargo, trabajos posteriores realizados con Mesalazina a diferentes dosis (3,2 gr.- 4 gr./d) eran contradictorios para mostrar eficacia. Hanauer SB et al ²⁰ publican un meta análisis con las tres series mas grandes de pacientes tratados con

Pentasa R, donde el beneficio para inducir la remisión del brote agudo de la enfermedad no era clínicamente importante. De cualquier modo, la eficacia en los diferentes trabajos para inducir la remisión de forma completa osciló del 36% al 76%, y uno de los factores que más pueden influir en esta variabilidad es la dosis, recomendándose que dosis inferiores a 4 gr./d no deberían ser empleadas en el tratamiento del brote agudo de la enfermedad ²¹.

Respecto al empleo de los salicilatos en el tratamiento de mantenimiento de la EC, la última revisión de la Cochrane ²², que revisa una serie de trabajos aleatorios sobre más de 1500 pacientes seguidos durante 12 meses, no mostraba diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con 5 ASA o placebo con una OR de 1,00 para (IC: 95 de entre 0,80 y 1,24). En el seguimiento de 24 meses tampoco se apreció una ventaja significativa para la Mesalazina al fin de mantener la remisión clínica que se había alcanzado con tratamiento médico. En la revisión realizada por Cammá C et al. **23** sobre un total de 16 estudios y más de 2000 pacientes, el tratamiento con 5 ASA tampoco mostraba ventaja significativa sobre el placebo para mantener la remisión; en análisis multivariante apreció que la afectación ileal exclusiva, el mayor tiempo de evolución de la enfermedad y el haber obtenido la remisión del brote mediante resección quirúrgica, eran factores que conllevan mejor pronóstico.

Un aspecto interesante es el papel de los Salicilatos en la prevención de la recidiva postquirúrgica de la EC; este aspecto es igualmente controvertido, probablemente por la propia heterogeneidad de los pacientes y la variabilidad de causas que pueden justificar o retrasar la presencia de la recidiva. Desde que en 1997 apareció el meta análisis de Camma et al ²³, donde se sugiere una ligera ventaja para la Mesalazina en la prevención de la recidiva, con un NNT = 8, un segundo meta análisis de Cottone et al. ²⁴ en el año 2000, insistía en las mismas conclusiones con una OR:0.1 (IC:95% para 0.3 a 1.6), y un NNT = 12, estos datos no son por otra parte corroborados en otros estudios como los del grupo Europeo o Italiano, Además, en la práctica clínica, la eficacia será aún menor si tenemos en cuenta aspectos como el incumplimiento terapéutico (ver más abajo) o las administraciones de dosificación escasa, de nuevo del análisis de los factores favorecedores a una mayor eficacia de los salicilatos en la prevención de la recidiva post-quirúrgica, serían aquellas formas ileales puras. De cualquier modo, dado el efecto limitado para conseguir el objetivo, el consenso europeo de la ECCO de 2006 recomienda que “el no realizar tratamiento preventivo en las formas sintomáticas de aquellas formas leves pueda ser una opción” ²⁴.

Cumplimiento del tratamiento, como ocurre con otro tipo de tratamientos en enfermedades crónicas y con historia natural que permite conceder un importante papel al “NO TRATAMIENTO” o tratamientos placebo, el concepto “compliance” o adscripción al tratamiento es un aspecto muy importante a la hora de valorar la eficacia de los mismos, en el caso de los Salicilatos esta falta de cumplimiento en el tratamiento puede llegar a ser de hasta el 40%- 60% ²⁵ convirtiéndose en algunos casos como es en el tratamiento de mantenimiento de la CU en el principal predictor de buena respuesta. Esta falta de adscripción al tratamiento es responsable de un mayor riesgo de recidiva de la enfermedad con el consiguiente impacto en calidad de vida y costes económicos.

Por otra parte, el mejor cumplimiento del tratamiento

se ha visto relacionado con una menor incidencia del cáncer colo-rectal asociado a la colitis ulcerosa ²⁶⁻²⁸. La causa de esta falta de adscripción al tratamiento es multifactorial pero, como ocurre en otras enfermedades crónicas, la simplificación de la pauta de tratamiento se ha mostrado como una de las más importantes. Recientemente se ha comercializado (aún no en España), una Mesalazina de liberación retardada, mediante una presentación de liberación Multi-Matrix retardada, principalmente en colon izquierdo, en que una única dosis de 1,2 gr./d., 2,4 gr./d. ó 4,8 gr./d., se ha mostrado eficaz para alcanzar la remisión en pacientes con CU izquierda moderada o leve, favoreciendo el cumplimiento ²⁵. De cualquier modo, habrá que esperar a valorar si este aspecto de dosis única favorece este cumplimiento en la práctica clínica fuera de los ensayos controlados.

Asociación de Mesalazina a otros fármacos: por último, es una consideración importante y una cuestión frecuente en la práctica clínica, el papel de los Salicilatos en terapias combinadas. La combinación más habitual es el empleo de formulaciones tanto orales como rectales, cuyos aspectos ya han sido comentados. Otra asociación frecuente de los salicilatos es aquella que se realiza con la Azatioprina / 6 Mercaptopurina, aunque en un clásico estudio retrospectivo ²⁹ no se demostraba ventaja terapéutica a esta asociación, la realidad, en la práctica clínica la asociación de ambos fármacos es un hecho frecuente y estudios observacionales han mostrado ventaja ³⁰. Esta posible interacción deriva del hecho de la inhibición demostrada in vitro de la TPMT con el consiguiente elevación de los metabolitos activos de la Azatioprina, la 6 TGNS y la 6 MMP, siendo el primero de ellos responsable por una parte del potencial terapéutico del fármaco, pero también de los efectos secundarios a nivel de mielosupresión. Como es lógico, esta interacción estará en relación a los niveles de TPMT y que cuando esta presenta una actividad normal o alta esta interacción será mínima o ausente respecto a cuando es baja o intermedia.

Existen trabajos que no confirman estas interacciones, donde los niveles de TPMT se mantienen estables tras la administración de salicilatos o incluso aumentan. Otro trabajo no es capaz de encontrar correlación entre los niveles de 6 TGNs con la capacidad antiinflamatoria de estos o la capacidad para inducir leucopenia, por lo que los resultados de las determinaciones de la TPMT deben de considerarse como orientativos, y la asociación de salicilatos con Azatioprina considerarla contextualizada en cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bergman R, Parkes M. Systematic review: The use of mesalazine in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 841-855
2. Sutherland LR, May GR, Shaffer EA, Sulfasalazine revisited: A metaanalysis of 5-aminosalicylic acid in the treatment of ulcerative colitis. *Ann Intern Med* 1993; 118: 540-549
3. Sutherland L, MacDonald JK. Ácido 5-aminosalicílico oral para la inducción de la remisión en la Colitis Ulcerosa (Revisión Cochrane traducida) La Biblioteca Cochrane Plus 2007, issue 2, Oxford: UpDate Software Ltd.
4. Kruis W., Bar-Meir S., Feher J. Et al.. The optimal dose of 5-aminosalicylic acid in active ulcerative colitis: a dose-finding study with newly developed mesalamine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 36-43

5. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, Ardi R et al.: Delayed-release at 4.8g/day (800mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: the ASCEND II TRIAL. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2478-2485
6. Sutherland L, MacDonald JK: Oral 5-aminosalicylic acid for induction in ulcerative colitis. *Cochrane database Syst Rev.* 3, CD000543.
7. Nielsen OH: Sulfasalazine intolerance: A retrospective survey of the reasons for discontinuing treatment with sulfasalazine in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 389-393
8. Di Paolo MC, Paoluzi OA, Pica R, Iacopini F, Crispino P, Rivera M, Spera G, Paoluzi P: Sulphasalazine and 5 Aminosalicylic acid in long term treatment of ulcerative colitis: report on tolerance and side effects. *Dig Liver Dis* 2001; 33: 563-569
9. Sutherland L., MacDonald JK., Acido 5-Aminosalicilico oral para el mantenimiento de la remisión en la Colitis Ulcerosa (Revisión Cochrane traducida) *La Biblioteca Cochrane Plus* 2007, número 2 Oxford: Update Software Ltd.
10. Frieri G, Pimpo MT, Palumbo GC, et al. Rectal and colonic concentrations in ulcerative colitis: oral vs oral plus topical treatment. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1413-1417
11. Marshall JK, Irvine EJ: Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Therapy* 1995; 9: 293-300
12. Gionchetti P, Ardizzone S, Benvenuti ME, et al.: A new mesalazine gel enema in the treatment of the left-sided ulcerative colitis: a randomized controlled multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 381-388
13. Safdi M, De Micco M, Sninsky C, Banks P, et al. : A double blind comparison of oral versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1977; 92: 1867-1871
14. Hinojosa J, Agueda P, Panes J, De Sola C, Fernández Blanco I, Gassull MA, Spanish Group for the Study of IBD (GE-TECCU): Multicenter, randomized trial comparing oral, topic, and oral plus topic mesalamine therapy in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000; 118: (Suppl 2): A778- A779.
15. Cohen RD, Woseth DM, Thisted RA, Hanauer SB.: A meta-analysis and overview of the literature on treatments options for the left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1263-1276
16. Lamet M, Ptak T, Dallaire C et al.: Efficacy and safety of mesalamine 1gr HS versus 500 mgr BID suppositories in mild to moderate ulcerative proctitis: a multicenter randomized study. *Inflamm Bowel Dis.*2005; 11: 625-630
17. Saro Gismera C: 5ASA : Oral, Tópico, o ambos en colitis ulcerosa distal. En: *Avances en el Manejo de la Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa*. Aran ediciones. 2006, pp:165-182
18. Summers RW, Switz DM, Sessions JKT Jr., et al.: National Cooperative Crohn's Disease Study: results of drug treatment. *Gastroenterology* 1979; 77: 847-869
19. Malchow H, Ewe K, Brandes JW et al.. European Cooperative Crohn's Disease Study (ECCDS): results of drug treatments. *Gastroenterology* 1984; 86: 249-266
20. Hanauer SB, Strömberg U: Oral Pentasa in the treatment of active Crohn's Disease: a meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 379-388
21. Singleton JW, Hanauer SB, Gitnick GL. et al.: Mesalamine capsules for the treatment of active Crohn's disease: results of a 16-week trial. *Pentasa Crohn's Disease Group*. *Gastroenterology* 1993; 104: 1293-1291
22. Akobeng AK, Gardener E, Tratamiento oral con ácido 5-aminosalicilico para el tratamiento de la remisión médicamente inducida en la enfermedad de Crohn (Revisión Cochrane traducida) En: *La Biblioteca Cochrane Plus* 2007, N° 2 , Oxford: Update Software Ltd.
23. Cammá C., Giunta M., Rosselli M., Cottone M., Mesalamine in the maintenance treatment of Crohn's disease: A meta-analysis adjusted for confounding variables. *Gastroenterology* 1997; 113: 1465-1473
24. Capprioli R, Gassull MA, Escher JC. et al.: European evidence based consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *GUT* 2006; 55: 36-58
25. Kane SV: Systematic review: Adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 577-585
26. Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S.: Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med* 2003; 114: 39-43
27. Han SW, McColl E, Barton JR, et al.: Predictors of quality of life in ulcerative colitis: The importance of symptoms and illness representations. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 24-34
28. Van Staa TP, Card TR, Leufkens HG, Logan RF. : 5-aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut* 2005; 54: 1573-1578
29. Campell S, Ghosh S. : Effective maintenance of inflammatory bowel disease remission by azathioprine does not require concurrent 5-aminosalicylate therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13: 1297-1301
30. Domenech E, Aldaguer X, Cabré E, Vega R, et al.: Azathioprine in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 1998; 114: G3964

TEMA 6. OPTIMIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO CON INMUNOSUPRESORES EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

*Federico Gómez Camacho, **Laura Castillo Molina

*Unidad de EII. Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

**Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

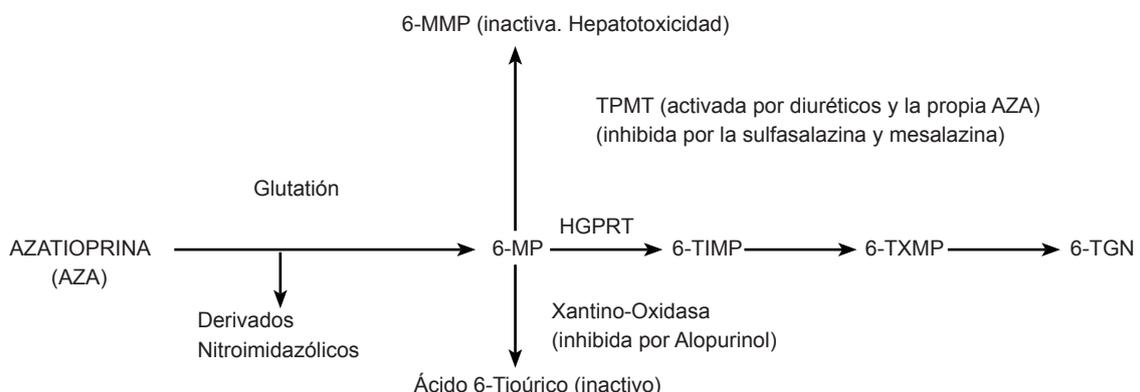
Introducción

Si bien es cierto que se desconoce la etiología de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) existen claras evidencias de que, en la etiopatogenia de la colitis ulcerosa (CU) y de la enfermedad de Crohn (EC) subyace una respuesta inmune anormal, exagerada y prolongada en el tiempo que, en personas genéticamente predispuestas, conduce a la inflamación intestinal al exponerse a determinados antígenos aún desconocidos. De ahí la importancia cada vez mayor que poseen fármacos como los inmunosupresores y los inmunomoduladores, debiéndose conocer cuál es la indicación de cada uno de ellos y qué lugar ocupan en las estrategias terapéuticas de la EII, procurando acelerar e incrementar su eficacia, así como mejorar su tolerancia y seguridad.

Inmunosupresores tiopurínicos: Los aminosalicilatos y los corticoides son cada vez más frecuente y precozmente sustituidos por fármacos que modulan la respuesta inmune, que anteriormente se ha mencionado alterada; los más empleados son los derivados tiopurínicos: azatioprina (AZA) y 6-mercaptopurina (6-MP) con actividad terapéutica similar, y la 6-tioguanina (6-TG) que provoca hepatotoxicidad y leucopenia.

Una vez ingerida, la AZA es rápidamente transformada, merced al Glutatión, en 6-MP y derivados nitroimidazólicos con algunas propiedades inmunomoduladoras (Figura 1). La 6-MP es metabolizada por tres vías enzimáticas.

Figura 1. Metabolismo de los derivados tioguanínicos



6-MP: 6 Mercaptopurina

6-MMP: 6-Metilmercaptopurina

TPMT: Tio-purina-metil-transferasa

HGPRT: Hipoxantina-guanina-fosfo-ribosil-transferasa

6-TIMP: 6-tiosinosina-monofosfato

6-TXMP: 6-tioxantosina-monofosfato

6-TGN: Nucleótidos mono, di y trifosfato de la 6-Tioguanina

cas distintas: a través de la xantina-oxidasa (vía inhibida por el Alopurinol) se transforma en ácido 6-tioúrico, presuntamente inactivo; a través de la tio-purina-metil-transferasa (TPMT), enzima activada por los diuréticos y la propia AZA e inhibida por los aminosalicilatos, se produce 6-metil-mercaptopurina, también inactiva, aunque responsable de algunos efectos secundarios (hepatotoxicidad); finalmente, a través de la hipoxantina-guanina-fosforibosil-transferasa (HGPRT) se obtiene 6-TIMP, 6-TXMP y, finalmente, los nucleótidos de la tioguanina (6-TGN), que constituyen los metabolitos mayoritariamente activos, merced a su incorporación al DNA celular, induciendo la apoptosis celular^{1,2}. El metabolismo a través de la TPMT depende de su polimorfismo genético, existiendo un 0.3% de la población general con nula o baja actividad TPMT (homocigotos TPMTL) que pueden desarrollar mielotoxicidad al recibir AZA o 6-MP, un 11% con actividad intermedia (heterocigotos TPMTM/TPMTL) que toleran dosis medias de derivados tiopurínicos y un 89% con niveles de actividad normales o altos (homocigotos TPMTM) que pueden recibir dosis óptimas de estos inmunosupresores³.

¿Cuándo debemos utilizar los inmunosupresores tiopurínicos? Estos inmunosupresores, al conducir a una marcada y prolongada curación de las lesiones mucosas⁴, pueden cambiar notablemente la historia natural de la EI, por lo que, tal vez, deberían emplearse de forma más temprana. Un ensayo controlado, utilizando precozmente prednisona más 6-MP frente a placebo en niños con EC de reciente comienzo, demostró que los tratados con 6-MP presentaban un 9% de recaídas frente a un 47% en los que recibieron placebo; la remisión a los 18 meses fue del 89% en el grupo de 6-MP versus 39% con placebo y, finalmente, el 50% del grupo placebo desarrolló corticodependencia, frente a ninguno de los tratados con 6-MP⁵. En adultos se deben seleccionar los pacientes de riesgo que se pueden beneficiar de estas terapias empleadas precozmente, evitando su empleo en los que no las precisan.

En la CU corticodependiente o corticorresistente, un ensayo controlado frente a 5-ASA demostró una tasa de remisiones del 53% en el grupo tratado con AZA frente al 19% en el grupo 5-ASA, con notable remisión endoscópica y retirada de los esteroides en todos los pacientes que respondieron al inmunosupresor⁶. Un meta-análisis realizado por la Cochrane concluyó que la AZA es eficaz en el tratamiento de mantenimiento en los pacientes con CU que no han tolerado o han presentado efectos secundarios a los aminosalicilatos y en los que requieren ciclos repetidos de esteroides (tasa de remisiones 67% con AZA frente a 52% con placebo), siendo el efecto dosis dependiente⁷; el número necesario a tratar (NNT) para evitar una recaída fue de 7 pacientes. Además, el 87% de los tratados con AZA redujeron el consumo de esteroides, frente a un 53% en el grupo placebo. En las CU graves corticorrefractarias que han respondido a la Ciclosporina intravenosa, la AZA/6-MP constituyen una alternativa en el tratamiento de mantenimiento.

En la EC, una revisión sistemática de la Cochrane Library demuestra que la AZA y la 6-MP son superiores a placebo en lograr la remisión de la enfermedad (54% frente a 33%) con un NNT de 5 pacientes y un efecto ahorrador de esteroides del 65%⁸. Además, la AZA consigue mantener la remisión en el 71% de los casos, frente al 51% con placebo, y logra retirar o reducir los esteroides a dosis de menos de 10 mg/día en el 83% de los pacientes⁹. En la EC fistulizante, cuatro ensayos controlados revisados por la Cochrane Libra-

ry demuestran una tasa de respuestas (cierre completo de las fistulas o descenso de al menos el 50% del drenaje) en el 55% de los tratados, frente a un 29% en el grupo placebo⁹. En cuanto a la prevención de la recurrencia postquirúrgica de la EC, los trabajos existentes no resultan definitivos y utilizan dosis bajas de AZA/6-MP, aunque sí parecen decantarse por una mayor eficacia de estos inmunosupresores sobre la mesalazina y placebo en los pacientes intervenidos por EC fistulizante y en los que han sufrido resecciones previas.

¿Qué vía de administración resulta más eficaz? Un amplio estudio americano demostró que la AZA por vía intravenosa no es más eficaz que dosis óptimas por vía oral. Además, la eficacia de AZA o 6-MP orales se logra más precozmente si se administran a dosis plenas desde el inicio.

¿Cuál es la dosis oral más adecuada? La eficacia terapéutica de los derivados tioguanínicos depende de la dosis empleada y del tiempo de tratamiento. La 6-MP a dosis de 1 a 1.5 mg/kg/día y la AZA a dosis de 2 a 2.5 mg/kg/día logran hasta un 75 % de respuestas clínicas en los pacientes con EC tratados durante 3-4 meses pero, en los pacientes no respondedores, el incremento de la dosis de AZA a 3-3.5 mg/kg/día induce la respuesta en dos tercios de los enfermos, por lo que no habría que cambiar de tratamiento sino de dosis. La determinación de los niveles de TPMT puede ayudar a calcular la dosis más adecuada para cada enfermo, pero hay que tener presentes dos hechos: primero que sólo una minoría de los casos de mielotoxicidad se corresponden con metiladores bajos o medios de TPMT (27%) o, dicho de otra forma, el 70% de los casos de mielotoxicidad por AZA/6-MP se producen en enfermos que son metiladores altos¹⁰; y segundo, que la constatación de un genotipo de TPMT deficiente homocigoto no debe excluir del tratamiento con AZA o 6-MP, ya que estos pacientes pueden ser tratados con dosis ajustadas¹¹. La correlación de la eficacia de la AZA/6-MP y los niveles eritrocitarios de 6-TG no ha sido uniformemente probada y, además, un número significativo de enfermos responden a estos inmunosupresores sin haber alcanzado los niveles de corte necesarios de 6-TG¹².

¿Cómo actuar ante la falta de respuesta a AZA/6-MP? Lo primero será cerciorarnos de que el paciente sigue el tratamiento de forma estricta, para lo que puede ser útil la determinación de los nucleótidos de la 6-TG, no al alcance de todos en la clínica diaria; estos metabolitos podrían también ser útiles para poder incrementar la dosis de AZA/6-MP con un control más específico que el simple recuento leucocitario. Además del aumento de dosis, con el correspondiente control leucocitario y de función hepática, se sabe que la sulfasalazina y la mesalazina pueden inhibir la actividad de la TPMT, aumentando los niveles de 6-TG y, teóricamente, aumentando la eficacia de la AZA/6-MP¹³. Otra vía sería el empleo concomitante de Alopurinol que inhibe la Xantina-oxidasa, derivando el metabolismo de estos inmunosupresores hacia la formación de nucleótidos de la 6-TG (tabla 1).

¿Qué efectos secundarios y qué controles deben seguir los pacientes tratados con AZA/6-MP? Ante la posible aparición, hasta en el 25% de los pacientes, de reacciones adversas, es preciso un control semanal del recuento de leucocitos, amilasemia y de la función hepática durante el primer mes de tratamiento, y después mensualmente durante al menos 2 meses, pasando fi-

Tabla I. Relación entre los niveles de TPMT y la dosis de Azatioprina

NIVELES DE TPMT	DOSIS DE AZATIOPRINA
Menos de 5 U/ml	No administrar
5.1 a 13.7 U/ml	0.5 mg/kg/día
13.8 a 18 U/ml	1.5 mg/kg/día
18.1 a 26 U/ml	2.5 mg/kg/día
26.1 a 40 U/ml	3.0 mg/kg/día

nalmente a controles bimensuales o trimestrales. Los efectos secundarios pueden ser de tipo alérgico, que acontecen en las 3-4 primeras semanas de tratamiento y cuya aparición es independiente de la dosis (pancreatitis (3%) algunas hepatitis (0.3.3%) fiebre, rash cutáneo e intolerancia digestiva) y otros no alérgicos, de aparición tardía y dosis dependientes (depresión medular (2-5%) infecciones (2.5.-7%) neoplasias (3-5%) y algunos casos de hepatitis) ^{14, 15}. No existen datos definitivos sobre el incremento del riesgo de neoplasias en pacientes con EII tratados con AZA/6-MP, sugiriéndose una mayor frecuencia de linfomas a largo plazo ¹⁵.

¿Cómo manejar a los pacientes intolerantes a AZA/6-MP?: La intolerancia digestiva (náuseas, vómitos), artralgias, malestar general y el rash cutáneo durante el tratamiento con AZA pueden ser tratados satisfactoriamente, con un 50% de éxitos, al sustituirla por 6-MP. Otras alternativas consisten en administrar el inmunosupresor a dosis más bajas, para incrementarlas paulatinamente hasta alcanzar la dosis eficaz, repartir la dosis total en varias tomas al día e ingerir el fármaco después de las comidas. No se deben olvidar los suplementos de ácido fólico.

¿Cuándo debemos suspender el tratamiento con AZA/6MP? Además de la lógica suspensión secundaria a la aparición de pancreatitis, mielotoxicidad o ictericia colestásica, se ha especulado con la suspensión de la AZA o la 6-MP tras 4 años de tratamiento con remisión de los síntomas. En una revisión de 1176 pacientes con EII pertenecientes a 16 hospitales europeos se observó que la discontinuación de la AZA puede llevarse a efecto en los pacientes con EC tratados durante 3-4 años y que se encuentren en remisión completa y sin necesidad de corticoides, mientras que los demás casos de EC y los enfermos con CU se bene-

fician más de continuar el tratamiento ¹⁶. Los niveles elevados de PCR durante el tratamiento con AZA parecen asociarse a mayor probabilidad de recidiva al suspender este inmunosupresor.

EL MICOFENOLATO MOFETILO (MMF) es un antimetabolito que inhibe síntesis del nucleótido guanosina trifosfato (GTP) la proliferación de las células T e induce su apoptosis. También disminuye la expresión de diversas moléculas de adhesión. No existen ensayos controlados de su utilidad en la EII. Los datos relativos a su eficacia, tanto en la CU como en la EC no son concordantes, variando las dosis óptimas entre 0.5 y 3 g/día y pudiendo aparecer toxicidad medular en el 1% de los tratados ¹⁷⁻¹⁹.

EL METOTREXATO (MTX) es un inmunosupresor cuyo mecanismo de acción no es bien conocido, si bien inhibe la respuesta de las células B y T, reduciendo la producción de ciertas citoquinas (IL-1, IL-6). En la EC, un ensayo controlado frente a placebo, utilizando 25 mg/semana intramusculares, obtuvo un 39% de remisiones a las 16 semanas, frente a un 19% en el grupo placebo ²⁰. Parece resultar igual de eficaz que la AZA en inducir y mantener la remisión de la EC y, asociado a infliximab, potencia las tasas de remisión de la EC fistulizante ²¹⁻²⁴. El empleo de MTX en la CU permanece controvertido, pudiendo constituir una alternativa en los pacientes refractarios a otras terapias. Sus efectos secundarios más frecuentes son las náuseas, anorexia, diarrea, hepatotoxicidad y mielotoxicidad, mejorando la tolerancia con la adición de 5 mg/semana de ácido fólico. Debe evitarse el empleo concomitante de Cotrimoxazol.

LA CICLOSPORINA A (CyA) es un inmunosupresor que inhibe la producción de interleuquina 2 (IL-2) y menos de las IL-3 e IL-4, así como del IFN- γ , todos ellos mediadores de la inflamación en la EII. Su administración intravenosa, asociada a esteroides parenterales, logró un 80% de respuestas en la CU grave corticorrefractaria, frente a ninguna respuesta en el grupo tratado sólo con esteroides, pero el seguimiento de estos pacientes, en tratamiento exclusivo con CyA oral, demostró que, a los 6 meses, sólo el 40% había evitado la cirugía, lo que sugiere la necesidad de proseguir el tratamiento de mantenimiento con AZA o 6-MP ²⁵. Otros ensayos controlados han demostrado que la CyA intravenosa en monoterapia, para la CU grave, logra tasas de respuestas del 64 al 67%, resultando tan eficaz como los esteroides parenterales solos y que la terapia combinada de CyA (4 mg/kg/día) y prednisona intravenosas, es superior (93% de respuestas) a la monoterapia con sólo CyA (67% de respuestas) ²⁶. Finalmente, un trabajo reciente demostró que la CyA intravenosa, a dosis de 2 mg/kg/día, es tan eficaz como a dosis de 4 mg/kg/día, con lo que disminuyen notablemente sus efectos secundarios ²⁷. La buena respuesta a CyA i.v. hace innecesario prolongar su uso por vía oral durante 3 a 6 meses como puente hacia la AZA/6-MP ²⁸. Los efectos secundarios de la CyA derivan sobre todo de su nefrotoxicidad. También puede ocasionar hipertensión arterial, hirsutismo, convulsiones e hiperplasia gingival.

EL TACROLIMUS (FK506) es un macrólido con propiedades inmunosupresoras que actúa de forma similar a la CyA, pudiendo provocar también nefrotoxicidad, así como neurotoxicidad, trastornos del metabolismo de la glucosa, hipertensión arterial, hiperpotasemia y molestias gastrointestinales. No existen ensayos controlados sobre su eficacia en la EII. Dos estudios encuentran tasas de respuesta del 48

al 96% en pacientes con CU corticorrefractaria o corticodependiente, con tasas del 38 al 74% de remisiones completas, pero en un ensayo se administró el FK506 por vía oral y en otro intravenosa^{29, 30}. En la EC, aunque puede mejorar los síntomas, no logra tasas significativas de remisiones y, aunque puede mejorar la EC fistulizante, no se ha mostrado eficaz en el tratamiento de mantenimiento. También se ha aplicado tópicamente en la EC oral y en la perianal. La administración oral (0.1 – 0.2 mg/kg/día) es tan eficaz como la parenteral (0.01 – 0.02 mg/kg/día) debiéndose ajustar ambas dosis para niveles plasmáticos de 5 a 20 ng/ml.

Resulta interesante reseñar que un meta-análisis reciente no encuentra mayor riesgo de tumores en los pacientes con EII tratados con diversos inmunosupresores, frente a los que no recibieron estos fármacos³¹.

BIBLIOGRAFÍA

- Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnet D, Theoret Y, Seidman EG: Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 118: 705-713 Q.
- Dubinsky MC, Yang H, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, Vasilias EA: 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-MP resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002; 122: 904-915.
- Campbell S, Kingstone K, Ghosh S: Relevance of thiopurine methyltransferase activity in inflammatory bowel disease patients maintained on low-dose azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 389-398.
- D'Haens G, Geboes K, Rutgeerts P: Endoscopic and histologic healing of Crohn's (ileo-) colitis with azathioprine. *Gastrointest Endoscopy* 1999; 50: 667-671.
- Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F: A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 895-902.
- Ardizzone S, Maconi G, Russo A, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G: Randomized controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 47-53.
- Timmer A, McDonald JWD, MacDonald JK: Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, Issue 1.
- Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C: Azathioprine or 6-mercaptopurine for induction of remission in Crohn's disease (Cochrane review). In the Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford. Update Software.
- Pearson D G, May GR, Fick G, Sutherland LR: Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. In the Cochrane Library, Issue 2, 2002. Oxford. Update Software.
- Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B, Soule JC, Modigliani R, Touze Y, Catala P, Libersqa C, Broly F: Genotypic analysis of thiopurine s-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000; 118: 1025-1030.
- Kaskas B, Louis E, Hindorf U, Schaeffeler E, Deflandre J, Graepler F, Achmiegelow K, Gregor M, Zanger UM, Eichelbaum M, Schwab M: Safe treatment of thiopurine s-methyltransferase deficient Crohn's disease patients with azathioprine. *Gut* 2003; 52: 140-142.
- Cuffari C, Hunt S, Bayless T: Utilisation of erythrocyte 6-thioguanine metabolite levels to optimise azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 48: 642-646.
- Hande S, Wilson-Rich N, Bousvaros A, Zholudev A, Maurer R, Banks P, Makrauer F, Reddy S, Burakoff R, Friedman S: 5-aminosalicylate therapy is associated with higher 6-thioguanine levels in adults and children with inflammatory bowel disease in remission on 6-mercaptopurine or azathioprine. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 251-257.
- Gisbert JP, González-Lama Y, Maté J: Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease. A systematic review. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1518-1527.
- Kandiel A, Fraser AG, Korelitz BI, Brensinger C, Lewis JD: Increased risk lymphoma among inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2005; 54: 1121-1125.
- Holtmann MH, Krummenauer F, Claas C, Kremeyer K, Lorenz D, Rainer O, Vogel I, Bocker U et al.: Long-term effectiveness of azathioprine in IBD beyond 4 years: an European study in 1176 patients. *Dig Dis Sci* 2006; 5: 1516-1524.
- Miehsler W, Reinisch W, Moser G et al.: Is mycophenolate mofetil an effective alternative in azathioprine-intolerant patients with chronic active Crohn's disease?. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 782-787.
- Skelly MM, Logan RF, Jenkins D et al.: Toxicity of mycophenolate Mofetil in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 93-97.
- Fellermann K, Steffen M, Stein J et al.: Mycophenolate mofetil: lack of efficacy in chronic active inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 171-176.
- Feagan BG, Rochon J, Fedorak RN, Irvine EJ, Wild G, Sutherland L, Steinhart AH, Greenberg GR, Gillies R, Hopkins M, Hanauer SB, McDonald JWD for the North American Crohn's Study Group Investigators: Methotrexate for the treatment of Crohn's disease. *The N Engl J Med* 1995; 332: 292-297.
- Ardizzone S, Bollani S, Manzionna G, Imbesi V, Colombo E, Bianchi Porro G: Comparison between methotrexate and azathioprine in the treatment of chronic active Crohn's disease: a randomised, investigator-blind study. *Dig Liver Dis* 2003; 35: 619-627.
- Maté-Jiménez J, Hermida C, Cantero-Perona J, Moreno-Otero R: 6-mercaptopurine or Metotrexate added to prednisone induces and maintains remission in steroid-dependent inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 1227-1233.
- Alfadhli AAF, McDonald JWD, Feagan BG: Methotrexate for induction of remission in refractory Crohn's disease (Translated Cochrane Review) In The Cochrane Database Syst Rev 2005 (1) CD003459.

24. Schröder O, Blumenstein I, Schulte-Bockholt A, Stein J: Combining infliximab and methotrexate in fistulizing Crohn's disease resistant or intolerant to azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 295-301.
25. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, Gelernt I, Bauer J, Galler G, Michelassi F, Hanauer S: Cyclosporin in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 1994; 330: 1841-1845.
26. D'Haens G, Lemmens L, Geboes K, Vandeputte L, Van Acker F, Mortelmans L, Peeters M, Vermeire S, Penninckx F, Nevens F, Hiele M, Rutgeerts P: Intravenous cyclosporine versus intravenous corticosteroids as single therapy for severe attacks of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1323-1329.
27. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, Vermeire S, Hiele M, Asnong K, Arts J, D'Hoore A, Penninckx F, Rutgeerts P: "Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis" *Gastroenterology* 2003; 125: 1025-1031.
28. Domenech E, García-Planella E, Bernal I, Rosinach M, Cabré E, Fluvia L, Boix J, Gassull MA: Azathioprine without oral cyclosporine in the long-term maintenance of remission induced by intravenous cyclosporine in steroid refractory severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 2061-2065.
29. Fellermann K, Tanko Z, Herrlinger KR et al.: Response of refractory colitis to intravenous or oral tacrolimus (FK506). *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 317-324.
30. Baumgart DC, Wiedenmann B, Dignass AU: Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 137: 794-799.
31. Masunaga Y, Ohno K, Ogawa R, Hasiguchi M, Echizen H, Ogata H: Meta-analysis of risk malignancy with immunosuppressive drugs in inflammatory bowel disease. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 21-28.

TEMA 7. PASADO, PRESENTE Y FUTURO DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

Joaquín Hinojosa del Val

Unidad de Digestivo. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Valencia.

Introducción

El término agentes biológicos y fármacos biotecnológicos engloba tanto a las sustancias biológicas naturales, tales como productos derivados de la sangre o microorganismos muertos, atenuados o vivos (probióticos), péptidos recombinantes o proteínas (hormona del crecimiento, eritropoyetina) como a los anticuerpos monoclonales contra sustancias inflamatorias (TNF- α , α -4 integrinas...) y ácidos nucleicos (oligonucleótidos antisentido). Vamos a referirnos a los anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) citocina proinflamatoria que ejerce un papel fundamental en la fisiopatología de la EII.

Anticuerpos monoclonales anti-TNF α

Desde hace unos años se ha introducido, en el tratamiento de las EII, estos nuevos agentes terapéuticos con acción antiinflamatoria selectiva, con la finalidad de reestablecer una respuesta inmunológica normal. En la práctica clínica están aprobados el Infliximab y el adalimumab. El Certolizumab puede utilizarse, en este momento, por uso compasivo.

- **Infliximab (IFX)** es un anticuerpo monoclonal anti-TNF α de clase IgG1 quimérico (el 25% de la molécula es de origen murino y se encuentra en la porción Fab. del anticuerpo que reconoce específicamente el TNF- α humano). El resto del anticuerpo (porción Fc) es una molécula humana IgG1. Administrado por vía endovenosa, su vida media es de 10,7 días ^{1,2}.

- **Adalimumab** es un anticuerpo monoclonal anti-TNF α IgG1, estructuralmente idéntico a los anticuerpos humanos, lo que, a priori, reduce la probabilidad de desarrollar respuesta inmune. Se administra subcutáneamente y tiene una vida media de 12-14 días ³.

- **Certolizumab pegol** es la fracción Fab pegilada del anticuerpo monoclonal anti-TNF α , cuya potencia in vitro es supe-

rior a la de IFX y adalimumab; administrado por vía subcutánea tiene una vida media de 14 días ⁴.

- **Etanercept** es una proteína de fusión recombinante humana frente a la fracción Fc del receptor p75. Carece de eficacia en el tratamiento de la EC1.

Farmacología y mecanismo de acción

Los anticuerpos anti-TNF- α se unen tanto a la forma soluble como a la transmembrana del TNF- α , e inhiben su efecto proinflamatorio inmediato y la producción de otros mediadores de la inflamación ⁵. Al bloquearse el TNF- α , se produce una disminución de otras citocinas proinflamatorias, fundamentalmente IL-6, así como la migración de los leucocitos dentro del intestino. Por otra parte, se ha sugerido que el papel del TNF unido a membrana podría ejercer un papel más importante en la función de activación relacionada con esta citocina, y su bloqueo podría ser tan importante como el de la fracción soluble liberada de la superficie de las células⁶. Se ha demostrado experimentalmente que el IFX induce la apoptosis dependiente de caspasa, a través de mecanismos no claramente establecidos.

Este efecto apoptótico se ha observado también con los agentes anti-TNF- α en los linfocitos y monocitos de sangre periférica. Sin embargo, mientras que los estudios previos in vitro han demostrado que tanto el etanercept como el IFX son altamente efectivos en el TNF- α , el etanercept no induce apoptosis en los linfocitos T de la lámina propia. Recientes estudios realizados in vitro también han demostrado que adalimumab, IFX y etanercept pueden inducir apoptosis por la vía de la citotoxicidad celular dependiente del complemento y de anticuerpos. En estas mismas condiciones, el certolizumab no induce apoptosis, probablemente porque no contiene el fragmento cristalizante (Fc) normalmente presente en un anti-

Tabla I. Mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales anti-TNF α (infliximab, adalimumab, certolizumab pegol)

Afinidad por receptor TNF y potencia de neutralización del TNF soluble

- Certolizumab pegol posee una mayor afinidad y potencia in vitro que el infliximab y adalimumab

Inducción de citotoxicidad dependiente del complemento (CDC) y de anticuerpo (ADCC)

- Certolizumab pegol no induce CDC ni ADCC

- Infliximab adalimumab y etanercept poseen el mismo efecto CDC

- Infliximab=adalimumab pero superior a etanercept en la inducción de ADCC

Neutralización del TNF soluble y unido a membrana

- TNF soluble: Certolizumab > adalimumab (3 veces) > infliximab (6 veces)

- TNF unido a membrana: similar entre los tres anticuerpos

cuerpo completo, y no fija el complemento o causa citotoxicidad celular anticuerpo dependiente. En la **tabla 1** se especifica el mecanismo de acción de los fármacos anti-TNF.

Indicaciones

El IFX es eficaz en la inducción a la remisión en la EC luminal activa de patrón inflamatorio, en pacientes con enfermedad grave corticorretractaria y en la EC corticodependiente, ante el fracaso o contraindicación de tratamiento inmunosupresor (Nivel de evidencia 1b, Grado de recomendación A)^{7,8}. De la misma forma, es eficaz en el mantenimiento de la remisión a largo plazo en los pacientes con EC luminal activa que responden a la pauta de inducción, administrado cada 8 semanas (Nivel de evidencia 1b, Grado de recomendación A)^{8,9}. IFX induce la remisión y previene la recidiva en los pacientes con EC fistulizante, con fístulas perianales o cutáneas a pared abdominal, no controlada con inmunomoduladores convencionales y/o antibióticos (Nivel de evidencia 1b, Grado de recomendación A)^{10,11}. Las dosis en la enfermedad luminal activa (patrón inflamatorio) es de 5mg/Kg./día en infusión i.v., administrada en 2 horas, obteniendo una rápida respuesta clínica. Esta pauta se repite a las 2 y 6 semanas. En los pacientes con pérdida de respuesta a IFX con esta pauta, la administración de 10 mg/Kg permite el rescate de hasta un 60% de pacientes⁸. En la enfermedad fistulizante (habitualmente enfermedad perianal) la pauta de administración y las dosis

son las mismas. La duración aproximada del efecto del IFX es de 8 semanas, estando aprobadas las re-infusiones, como tratamiento de mantenimiento, en determinados pacientes y situaciones clínicas^{10,11}.

De forma similar, estudios recientes han demostrado que el IFX induce la remisión en los pacientes con colitis ulcerosa (CU) activa, en situaciones de corticodependencia y corticorretractariedad, facilita la curación de la mucosa y previene la recidiva (Nivel de evidencia 1b, Grado de recomendación A)^{12,13}.

Las evidencias disponibles sugieren que el Adalimumab (160 mg de inicio y 80 mg dos semanas después) es eficaz en la inducción de la remisión en los pacientes con EC luminal activa, con evaluación de la respuesta a las 4 semanas (Nivel de evidencia 1b, Grado de recomendación A)¹⁴. En los respondedores, la dosis de mantenimiento es de 40 mg cada 2 semanas (Nivel de evidencia 1b, Grado de recomendación A)¹⁵. Por otra parte, el adalimumab es eficaz en los pacientes con EC activa que han perdido la respuesta o han sido intolerantes al infliximab (Nivel de evidencia 1b, Grado de recomendación A; Nivel de evidencia 2b, Grado de recomendación B)¹⁶⁻¹⁸. No hay ningún estudio diseñado para evaluar su eficacia en la EC perianal; sin embargo, los subanálisis del estudio CHARM y los estudios abiertos sugieren que puede ser una alternativa para el tratamiento de estos pacientes¹⁵.

El certolizumab pegol, (400 mg subcutáneos al inicio y a las dos semanas) es eficaz en la inducción de la remisión en los pacientes con EC luminal activa (Nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A)¹⁹. De manera similar, el certolizumab pegol (400 mg cada 4 semanas) es eficaz en la prevención de la recidiva a 6 meses en los pacientes con EC luminal, inicialmente respondedores a la pauta de inducción (Nivel de evidencia 1b, grado de recomendación A)¹⁹. Los estudios PRECISE realizados para confirmar la eficacia del fármaco en la EC han sido publicados de momento como abstracts²⁰⁻²². Se carece de evidencias sobre su eficacia en el tratamiento de la EC fistulizante.

Desde un punto de vista práctico, se sugiere que los tres anticuerpos poseen una eficacia similar en la inducción de la remisión y la prevención de la recidiva en los pacientes con EC activa y, a la hora de la elección, primarán otros aspectos: el coste-beneficio, la seguridad, inmunogenicidad y las preferencias del paciente.

Para una mejor comprensión de los acrónimos utilizados, los ensayos clínicos que los utilizan y sus características se describen en la [tabla 2](#).

Efectos secundarios

Las reacciones alérgicas durante la infusión de IFX, definidas como cualquier efecto adverso producido mientras el fármaco es infundido o dentro de las 2 horas siguientes, son relativamente frecuentes (16% con IFX frente a 6% en el grupo placebo) e incluyen cefalea, náuseas, rash cutáneo y urticaria. Sólo el 0,8% de los pacientes deben suspender la infusión por reacciones a la misma^{23,24}. Muchas de estas reacciones se controlan con la simple interrupción de la infusión y su reinicio a una velocidad más lenta. En otros casos se pre-

cisa la administración de adrenalina o esteroides endovenosos. Se ha sugerido que estas reacciones podrían relacionarse con la formación de anticuerpos anti-infliximab (ATI) (13%) responsables, por otra parte, de una posible disminución de la actividad biológica del fármaco (pérdida de respuesta) y el desarrollo de un síndrome de hipersensibilidad retardada que puede aparecer hasta 15 días después de la infusión, y caracterizado por la aparición de artralgias, manifestaciones cutáneas y fiebre²⁵. La administración concomitante de inmunosupresores y la premedicación con hidrocortisona (200 mg iv.) disminuye la formación de ATI y se ha sugerido que ello podría aumentar su eficacia y disminuir las reacciones post-infusión^{25, 26}. De la misma manera, en el tratamiento de mantenimiento con IFX, la pauta continua (infusiones cada 8 semanas) se asocia a una menor frecuencia de formación de anticuerpos que la pauta intermitente (tratamiento episódico).

Con adalimumab se ha descrito también la formación de anticuerpos anti-adalimumab (HABA) teniendo sobre todo las referencias derivadas de los estudios en artritis reumatoide en los que la incidencia acumulada de HABA es del 6% pero se reduce a <1% en los co-tratados con metotrexato. En los estudios realizados en pacientes con EC, la incidencia media global de anticuerpos anti-adalimumab es del 3,7% y 2,8% en las cohortes randomizadas y abiertas del estudio CLASSIC II, respectivamente¹⁸. Los resultados de los ensayos clínicos realizados con certolizumab estiman la producción de anticuerpos anti-certolizumab en el 8,7% (estudio PRECISE 1)²⁰.

Las complicaciones infecciosas, son relativamente frecuentes en los pacientes tratados con IFX, pero sólo en alrededor del 7% son graves, comparadas con el 2% del grupo placebo²⁷. La aplicación de forma sistemática del screening para TBC (PPD con o sin booster y Rx de tórax) en estos pacientes, con realización de quimioprofilaxis en los PPD +, ha

Tabla II. Ensayos clínicos con fármacos anti-TNF en la enfermedad inflamatoria intestinal

Nombre	Autor, año, (referencia)	Fármaco	Indicación
ACCENT 1	Hanauer, 2002, (11)	Infliximab	Mantenimiento EC luminal
ACCENT 2	Sands, 2004 (14)	Infliximab	Mantenimiento EC fistulizante
ACT 1 y 2	Rutgeerts 2005 (16)	Infliximab	CU. Inducción y mantenimiento
CLASSIC 1	Hanauer, 2006 (17)	Adalimumab	Inducción EC naïve infliximab
CLASSIC 2	Sandborn 2006 (21)	Adalimumab	Mantenimiento EC luminal
CHARM	Colombel, 2007 (18)	Adalimumab	Mantenimiento EC luminal
GAIN	Sandborn, 2007 (19)	Adalimumab	Inducción EC fracaso infliximab
PRECISE 1-4	2006 y 2007 (23-25)	Certolizumab	Inducción y mantenimiento EC

Tabla III. Pautas de actuación antes de iniciar el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti-TNF: infliximab, adalimumab y certolizumab.

- Antes de iniciar tratamiento con anticuerpos anti-TNF, es necesario realizar todas las pruebas y exámenes necesarios para diagnosticar una tuberculosis latente.
- Teniendo en cuenta las características de la población susceptible de recibir tratamiento, se considerará que la prueba cutánea de tuberculina ha dado un resultado positivo a partir de una induración mayor o igual a 5 mm.
- En caso de obtenerse un resultado negativo en la prueba cutánea de tuberculina, ésta se repetirá transcurrida una semana (“booster”). La lectura de esta segunda prueba se considerará el resultado válido.
- Se administrará quimioprofilaxis en cualquiera de las situaciones siguientes:
 - Mantoux positivo (= 5 mm) en la primera o segunda prueba.
 - Mantoux negativo (= 5 mm) en ambas pruebas, y placa de tórax con lesiones sugestivas de infección tuberculosa.
 - Mantoux negativo (= 5 mm) en ambas pruebas, placa de tórax normal, pero el paciente refiere contacto estrecho con un paciente diagnosticado de tuberculosis activa.
- La profilaxis con isoniazida se administrará durante 9 meses y no se iniciará el tratamiento con Remicade hasta que el paciente haya recibido un mes de quimioprofilaxis.

reducido de forma significativa los casos de TBC clínica²⁸. En la **tabla 3** se especifican las pautas de actuación al respecto. En el estudio TREAT²⁹ se recogieron los datos de seguimiento de 10000 pacientes-año y se pudo observar que, el factor independiente asociado a riesgo de desarrollo de infecciones graves, fue la toma conjunta de esteroides (RR = 2.33, 95% CI = 1.50-3.62); en este estudio, ningún paciente desarrolló TBC durante el seguimiento.

La experiencia disponible con adalimumab, respecto al riesgo de infecciones graves, deriva sobre todo de los estudios en artritis reumatoide. En este sentido, el reciente metanálisis de Bongartz³⁰ que incluye 5 ensayos clínicos con adalimumab (2500 pacientes) estima una OR para el riesgo de desarrollo de infecciones de 2 (IC 95%:1,3-3,1) siendo el número de pacientes necesarios a tratar para obtener un efecto adverso adicional (NNH) de 59, en un intervalo de tiempo de seguimiento de 3-12 meses; de nuevo, la variable asociada a un mayor riesgo para el desarrollo de infecciones graves es el uso concomitante de corticoides (OR: 3,35; IC95% 1,82-6,16). La incidencia de infecciones graves en los pacientes con EC oscilan entre el 1,2% y 2,7% (análisis del estudio CHARM sobre 854 pacientes) con 2 casos de TBC (0,2%) y sin ninguna infección oportunista 15. En el estudio CLASSIC II, en el grupo de tratamiento aleatorizado, la incidencia de infecciones graves fue del 4,5%, sin ningún caso de TBC¹⁸. En el registro de biológicos (BIOBADASER) de la Sociedad Española de Reumatología que observa una reducción de la tasa relativa de incidencia anual de TBC desde el año 2002 de 19 a 7 casos por 100000 personas-año³¹. La incidencia de infecciones graves en los pacientes con EC tratados con certolizumab oscila entre 2,1% y 2,8% de los

estudios PRECISE 1 y 2, con un solo caso de TBC observado entre los pacientes del estudio PRECISE 2 (216 pacientes) y sin diferencias respecto al grupo placebo (0,8% y 0,9% en los estudios PRECISE 1 y 2, respectivamente). Por lo tanto, podemos concluir que no hay un riesgo aumentado de infecciones graves durante el tratamiento con anticuerpos anti-TNF.

Otro aspecto a considerar, previo al tratamiento con IFX, es el riesgo en pacientes con infección por virus B y C de la hepatitis³². Mientras que en pacientes con VHC positivo se puede administrar el IFX, los pacientes del VHB deberán recibir Lamivudina previa al inicio del tratamiento con IFX. Por otra parte, los pacientes con VHB negativo deberán de ser vacunados antes de iniciar el tratamiento con infliximab.

Con adalimumab y certolizumab se deben aplicar las mismas recomendaciones. Aunque no existen estudios respecto a la infección por el VIH, la coincidencia de dos factores que predisponen a la aparición de infecciones (a menudo por gérmenes oportunistas) recomiendan contraindicar el tratamiento en estos pacientes. Por tanto, deberá realizarse serología del VIH antes de iniciarse el tratamiento.

El desarrollo de anticuerpos antinucleares (ANA) oscila entre el 12 y el 50%, con positivización de anticuerpos anti-DNA de doble hélice (antiADNds) en el 9-43% de los mismos³³. La positivización o la existencia basal de ANA no predisponen al desarrollo de un síndrome lupus-like, por lo que no deberían considerarse contraindicación absoluta para el tratamiento, a no ser que se hallen a títulos elevados o se acompañen de antiADNds. En los pacientes tratados con

certolizumab la incidencia de ANA es del 8,3%, con 1,4% de positividad para antiADNds (Estudios PRECISE). Carecemos de información en los pacientes con EC tratados con adalimumab. La existencia de antiADNds y el diagnóstico previo de lupus eritematoso sistémico o de otras enfermedades autoinmunes deben contraindicar el tratamiento con los anticuerpos anti-TNF.

Respecto al riesgo de desarrollo de tumores sólidos y linfomas, los registros disponibles asociados al tratamiento con anticuerpos anti-TNF (IFX, adalimumab, etanercept) proporcionan resultados discordantes 31, 34. El meta-análisis de Bongartz define una OR de 3,3 (IC 95%:1,2-9,1) aunque el número de pacientes a tratar para obtener un efecto negativo adicional (NNH) es de 154, con un periodo de seguimiento de 6-12 meses. Este efecto es significativamente menor en los tratados con dosis menores de anti-TNF (OR 1,4; IC 95%: 0,3-5,7) 30. Los resultados iniciales sugerían que la incidencia de linfomas en los pacientes con EC tratados con IFX era de 5 casos por 1000 pacientes, similar al observado en los pacientes con EC sin tratamiento biológico (5.2 casos/1000). Recientemente un estudio observacional (Registro TREAT) que engloba datos de seguimiento sobre 10000 pacientes-año, observa una incidencia de linfomas y neoplasias sólidas en el grupo tratado con infliximab (5621 pacientes) similar a las descritas en el grupo control (4651 pacientes) formado por

pacientes con EC sometidos a otros tratamientos 29. Estos datos no sugieren un aumento del riesgo linfomas en los pacientes tratados con IFX, pero hay que ser prudentes ya que la duración del seguimiento es limitada. Con adalimumab sólo se han descrito dos neoplasias, una en el estudio CLASSIC II y otra en el CHARM, y ambas en el grupo placebo 15, 18. En este sentido, la tasa de linfomas por indicación es inferior en los pacientes con EC tratados con adalimumab que en los pacientes con artritis reumatoide (0.07 y 0.12 casos por 100000 pacientes-año expuestos, respectivamente). Con certolizumab se han descrito 4 neoplasias en el estudio PRECISE 1 (1 linfoma y carcinoma cervical en el grupo placebo, y una neoplasia pulmonar y de recto en el grupo de certolizumab).

Otras opciones de tratamiento futuras

El mejor conocimiento de la fisiopatología de la EII facilita el desarrollo de la investigación traslacional, permitiendo la identificación de nuevas dianas terapéuticas sobre las que poder actuar para controlar la actividad inflamatoria. Aunque todavía lejos de poder regular la inflamación mediante el control de un mediador único responsable de la misma, es en la actualidad la terapia de combinación el eje central sobre el que gira el tratamiento de la EII. Esas potenciales dianas terapéuticas ayudan a conocer mejor las interacciones que se producen en la mucosa intestinal y, por lo tanto, a identificar nuevos agentes terapéuticos 34-39. En la [tabla 4](#) se relacionan las terapias experimentales actualmente en evaluación.

Tabla IV. Terapias emergentes en la EII

BIOLÓGICOS

- Citocinas anti-inflamatorias

rhIL-10

rhIL-11

rh-IFN- α / IFN- β 1a

- Inhibición citocinas pro-inflamatorias

Anti-CD3 (Visilizumab); Anti-CD4

Anti-IL12

Anti-IL-2 (Tacrolimus)

Anti-IL-2R (Daclizumab)

Anti-IL-6R (Atlizumab)

Anti-IL-18

Inhibidores-MPKinasas

- Inhibición de moléculas de adhesión

Anti- α 4 integrin (Natalizumab); Anti- α 4 β 7 integrin

LEUCOCITOAFÉRESIS

FACTOR ESTIMULANTE COLONIAS GRANULOCITOS (G-CSF)

TRANSPLANTE MÉDULA ÓSEA

FACTORES DE CRECIMIENTO Y HORMONAS (TGFB, KGF1, GH)

BIBLIOGRAFÍA

1. Sandborn WJ, Hanauer S. Antitumor necrosis factor therapy of inflammatory bowel disease: a review of agents, pharmacology, clinical results and safety. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5:119-33
2. Papadakis KA, Targan SR. Tumor necrosis factor: biology and therapeutic inhibitors. *Gastroenterology* 2000;119:1148-57.
3. Breedveld FC. Therapeutic monoclonal antibodies. *Lancet* 2000; 355: 735-40
4. Nesbitt AM, Henry AJ. High affinity and potency of the pegylated fab' fragment CDP87 A direct comparison with other anti-TNF agents. *Am J Gastroenterol* 2004; 99 (Suppl. 10):S253. Abstract. 781.
5. Kirman I, Whelan RL, Nielsen OH. Infliximab: mechanism of action beyond TNF-alpha neutralization in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16:639-41.
6. Van Deventer SJ. Transmembrane TNF-alpha, induction of apoptosis, and the efficacy of TNF-targeting therapies in Crohn's disease. *Gastroenterology* 2001; 121:1242-6
7. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. *N Engl J Med* 1997; 337:1029-35.
8. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359:1541-9.

9. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH, et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117:761-9.
10. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340:1398-405.
11. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350:876-85.
12. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlen P, Granno C, et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805-11.
13. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johans J, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462-76.
14. Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-33.
15. Colombel JF, Sandborn W, Rutgeerts, Enns R, Hanauer S, Panaccione R, et al. Adalimumab for Maintenance of Clinical Response and Remission in Patients With Crohn's Disease: The CHARM Trial. *Gastroenterology* 2007;132:52-65
16. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R et al. Adalimumab induction therapy for crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146:829-38
17. Hinojosa J, Gomollon F, Garcia S, Bastida G, Cabriada JL, Saro C et al Efficacy and safety of short-term adalimumab treatment in patients with active Crohn's disease who lost response or showed intolerance to infliximab: a prospective, open-label, multicentre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 409-418
18. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, Fedorak RN, Lukas M, Macintosh DG et al. Adalimumab for Maintenance Treatment of Crohn's Disease: Results of the CLASSIC II Trial. *Gut.* 2007 Feb 13; [Epub ahead of print]
19. Schreiber S, Rutgeerts P, Fedorak RN, Khaliq-Kareemi M, Kamm MA, Boivin M, et al. A randomized, placebo-controlled trial of certolizumab pegol (CDP870) for treatment of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2005; 129:807-18
20. Sandborn WJ, Feagan BG, Stoinov S, et al. Certolizumab pegol administered subcutaneously is effective and well tolerated in patients with active Crohn's disease: results from a 26-week placebo-controlled phase III study. (PRECiSE1). *Gastroenterology.* 2006;130:A-107. [Abstract #745]
21. Sandborn WJ, Colombel JF, Panes J, Scholmerich J, McColm JA, Schreiber S. Higher remission and maintenance of response rates with subcutaneous monthly certolizumab pegol in patients with recent-onset Crohn's disease: data from PRECiSE 2. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:S454-455. [Abstract 1109]
22. Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts PJ, et al. Re-induction and maintenance therapy with subcutaneous certolizumab pegol in patients with Crohn's disease following treatment failure: PRECiSE 4 results. *Gastroenterology.* 2007;132:A-505. [T1274]
23. Schleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004;126:19-31.
24. Khanna D, McMahon M, Furst DE. Safety of tumour necrosis factor-alpha antagonists. *Drug Saf* 2004; 27:307-24.
25. Baert F, Noman M, Vermeire S, Van Assche G, D'Haens G, Carbonez A, et al. Influence of immunogenicity on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med* 2003;348:601-608.
26. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2003;124:917-924.
27. Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006; 2:602-10.
28. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-1104.
29. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4:621-30.
30. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *Jama* 2006; 295:2275-85.
31. Descalzo MA y Carmona L. Sociedad Española de Reumatología (SER). Informe BIOBADASER. Enero 2006.
32. Esteve M, Saro C, González-Huix F, Suarez F, Forné M, Viver JM. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004; 53: 1363 - 1365
33. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, Baert F, Van Steen K, Esters N et al. Autoimmunity associated with anti-tumor necrosis factor alpha treatment in Crohn's disease: a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2003;125:32-39.
34. Colombel JF, Loftus EV, Jr., Tremaine WJ, Egan LJ, Harmsen WS, Schleck CD, et al. The safety profile of infliximab in patients with Crohn's disease: the Mayo clinic experience in 500 patients. *Gastroenterology* 2004; 126:19-31.
35. Macdonald JK, McDonald JW. Natalizumab for induction of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3:CD006097.
36. Schreiber S, Fedorak RN, Nielsen OH, Wild G, Williams CN, Nikolaus S, et al. Safety and efficacy of recombinant human interleukin 10 in chronic active Crohn's disease. Crohn's Disease IL-10 Cooperative Study Group. *Gastroenterology* 2000; 119:1461-72.
37. Sands BE, Winston BD, Salzberg B, Safdi M, Barish C, Wruble L, et al. Randomized, controlled trial of recombinant human interleukin-11 in patients with active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16:399-406.
38. Korzenik JR, Dieckgraefe BK. An open-labelled study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:391-400.
39. Reinisch W, Hommes DW, Van Assche G, Colombel JF, Gendre JP, Oldenburg B, et al. A dose escalating, placebo controlled, double blind, single dose and multidose, safety and tolerability study of fontolizumab, a humanised anti-interferon gamma antibody, in patients with moderate to severe Crohn's disease. *Gut* 2006; 55:1138-44.

TEMA 8. FACTORES IMPLICADOS EN LA EFICACIA DE LAS TERAPIAS BIOLÓGICAS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII) Y EN LA PÉRDIDA DE SU EFECTIVIDAD

Pilar Nos Matéu

Servicio de Medicina Digestiva. Hospital La Fe. Valencia.

Introducción

El bloqueo farmacológico del factor de necrosis tumoral (TNF- α) ha sido el hito más importante en el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC) desde la aprobación del infliximab (IFX) por la Food and Drug Administration (FDA) en 1998. Las indicaciones iniciales en adultos, para inducir la remisión en la enfermedad luminal y fistulizante moderada o grave que no responde a terapia convencional, se han ampliado para el mantenimiento de la remisión y para su uso en la edad pediátrica. En 2005 se autorizó para la colitis ulcerosa (CU) activa moderada / grave en pacientes con respuesta inadecuada o efectos adversos con el tratamiento convencional. El segundo anti-TNF- α (adalimumab) fue aprobado en el 2007 en la inducción de la remisión y tratamiento de mantenimiento en la EC. Otros biológicos (certolizumab pegol) han mostrado su eficacia en las mismas situaciones clínicas.

Del 30 al 40% de los pacientes no responden al IFX ^{1,2} y, en los respondedores, existen pérdidas de eficacia durante el seguimiento en, aproximadamente, el 60% de los casos ³. Estas situaciones, así como la relación coste-efectividad del IFX y de otros anti-TNF- α , hace prioritaria la identificación de factores predictivos de respuesta, para una adecuada selección de los pacientes susceptibles de recibir el fármaco. La variabilidad en la selección de los pacientes, la falta de consenso universal en la definición de respuesta y de fracaso, la diferente pauta de administración del fármaco y otros factores, hacen problemático el análisis de los resultados.

Factores relacionados con la respuesta al IFX en la EC

Para clarificar la nomenclatura utilizada recordaremos que, durante el tratamiento con anti-TNF, nos podemos encontrar con dos tipos de situaciones:

- Un porcentaje de pacientes no responde al tratamiento bio-

lógico de forma precoz y se consideran no-respondedores primarios. Se suele entender como tal, en los ensayos clínicos controlados, la ausencia de respuesta a las 4 semanas tras una dosis de inducción en el patrón inflamatorio y a la falta de respuesta a las diez semanas de la primera dosis tras tres dosis de inducción (semanas 0, 2 y 6). La dosis del fármaco es de 5 mg/kg.

- Existen pacientes que sí responden al tratamiento inicialmente, pero pierden la respuesta al cabo de un tiempo, pese a seguir con el fármaco.

2.1. Factores clínicos y demográficos

Los estudios que han valorado las variables clínicas y demográficas relacionadas con la respuesta precoz al tratamiento se detallan en la [Tabla 1](#).

En el estudio prospectivo con mayor número de pacientes ⁴, la menor edad (cut-off 39,5) y la localización aislada en colon, son variables independientes de respuesta a IFX y, por el contrario, la cirugía abdominal previa y la localización exclusivamente ileal se asocian a una peor respuesta. Este estudio no consigue identificar al consumo de tabaco como una variable significativa, aunque es sobradamente conocida la influencia negativa del tabaco en la evolución de la enfermedad, lo que puede atribuirse al efecto neutralizador de la toma de inmunosupresores en este grupo.

2.2. Medicación concomitante

2.2.1. Co-tratamiento con inmunosupresores y respuesta

En los primeros ensayos clínicos publicados en pacientes con enfermedad de Crohn activa, se sugirió que los pacientes que recibían tratamiento inmunomodulador asociado presentaban menos recidiva a las 8 semanas de la última dosis que aquellos que no lo recibían (25% vs 50%), pero el

Tabla I. Estudios que han evaluado factores clínicos de respuesta precoz en la EC tratada con infliximab.

Autor, año	nº pacientes Tipo: L / F*	Tipo de estudio	Relación positiva con respuesta	Relación negativa con respuesta
S. Vermiere 2002 (4)	N=240 L:137 / F: 103	Prospectivo	L: menor edad, localización colónica F: menor edad	L: localización ileal F: cirugía previa
MA Parsi 2002 (5)	N=100 L: 59 / F: 41	Retrospectivo	L: no fumadores	F: no fumadores
Arnott IDR 2003 (6)	N=74 L: 60 / F: 14	Prospectivo	Localización colónica**	L: fumadores
Orlando A 2005 (7)	N=573 L :312 / F: 190 F+L: 71	Retrospectivo	F: Fistula de localización perianal	L: Unica infusión (vs tres infusiones)
Laharie D 2005 (8)	N=44	Retrospectivo	L: Localización colónica	
* L=luminal / F=fistulizante. ** Análisis en global				

escaso número de pacientes que finalizaban el seguimiento (34) hace poco consistente el resultado⁹. En posteriores ensayos, los datos han sido discordantes, aunque la mayoría apuntan a una mayor respuesta en los que reciben tratamiento concomitante con inmunosupresores. Cuando los datos se han analizado por indicaciones, la respuesta parece mejor en la enfermedad luminal activa y no parece tener influencia en la enfermedad fistulizante¹⁰.

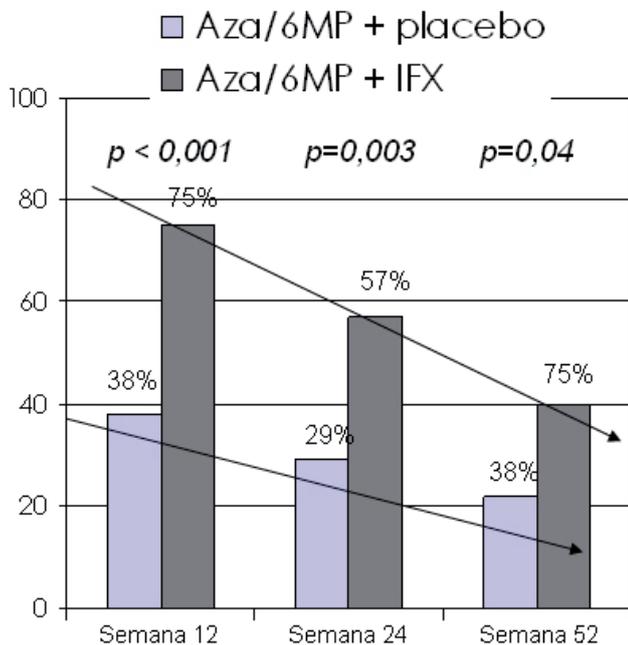
El anti-TNF- α puede utilizarse como terapia puente, a la espera del efecto de la azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP). En la práctica clínica interesa que consideremos si, una vez utilizado el fármaco como puente, debe seguir administrándose conjuntamente con el inmunosupresor, o si el efecto de éste será suficiente para mantener al paciente estable, inactivo y controlado. En este sentido, los datos más recientemente publicados nos indican que, en la EC corticodependiente, el infliximab asociado a AZA o 6-MP es más eficaz que administrado de forma aislada para mantener la remisión¹¹. El estudio se estratificó para dos tipos de pacientes: los que no habían recibido AZA o 6-MP en los dos años previos (naïve) y aquellos en los que persistía enfermedad activa pese a la toma de inmunosupresores a dosis adecuadas durante más de 6 meses. En ambos grupos se administraron 3 dosis de infliximab (5 mg/kg) en las semanas 0, 2 y 6. Se evaluó la respuesta (CDAI < 150 + retirada de corticoides) en las semanas 12, 24 y 52. IFX más AZA/6-MP es más eficaz que AZA/6-MP en la inducción de la remisión y en su mantenimiento y esta eficacia fue más destacable en el subgrupo de pacientes que previamente no recibían inmunosupresores. Pese a ello, las ventajas disminuyen con el tiempo en ambos grupos (Figura 1) e incluso en el grupo

inmunosupresores naïve; sólo el 27% de los pacientes en el grupo infliximab estaba en remisión en la semana 52. La inducción con 3 dosis de infliximab consigue mayor retraso en la pérdida de respuesta que, no obstante, es elevada en los dos los grupos.

2.2.2. Co-tratamiento con inmunosupresores y pérdida de respuesta.

Una de las desventajas del tratamiento continuado con anti-TNF es la posibilidad de desarrollo de anticuerpos frente al fármaco, denominados HACAs (Human antichimeric antibodies). Estos pueden desarrollarse tanto contra anticuerpos quiméricos (ATIs: Antibodies to infliximab) como contra los parcialmente humanizados (certolizumab) como contra los humanizados (adalimumab). La inmunogenicidad del infliximab ha sido demostrada tanto en el ACCENT I 3, que evaluó la eficacia del fármaco en el mantenimiento de la remisión en la EC inflamatoria, como en el ACCENT II que la valoró en la EC fistulizante¹². En ambos estudios post hoc, se estimó el desarrollo de ATIs según la toma concomitante de inmunomoduladores y/o corticoides, demostrando que estos anticuerpos se forman menos con el tratamiento concomitante aunque, en ambos casos, las diferencias no eran estadísticamente significativas (Figura 2). El desarrollo de ATIs es también superior en aquellos pacientes que reciben infliximab en régimen episódico frente a aquellos que lo reciben de forma secuencial¹³. En este estudio, tanto en los pacientes que respondieron y después perdieron la respuesta, como en los que no respondieron, existían niveles superiores de ATIs. La frecuencia de ATIs fue del 38% y 11% respectivamente entre los tratados con infliximab frente al 16% y 7% en los con una

Figura II. Porcentaje de pacientes en remisión clínica y libres de esteroides en las semanas 12, 24 y 52 en cada grupo. (Lemann et al. Ref 11)



dosis única o con múltiples dosis más tratamiento concomitante con inmunosupresores.

Otros estudios prospectivos ponen de relieve que el tratamiento con inmunosupresores disminuye la inmunogenicidad del infliximab. Baert et al.¹⁴ describieron el desarrollo de ATIs en 125 pacientes (61%) consecutivos con EC tratados con infliximab (media 3,9 infusiones) administrados durante un periodo medio de 10 meses; la concentración de ATIs > 8 mcg/L antes de la siguiente infusión, predice una menor duración de la respuesta frente a los pacientes con una concentración < 8 mcg/L (35 días frente 71 días; $p < 0,001$). La presencia de ATIs se relacionó también con un aumento en el riesgo de reacciones de infusión (RR:2,40 IC95%:1,65-3,66). El análisis multivariante demostró la existencia de ATI como único factor predictivo independiente de menor duración de respuesta.

Recientemente se ha confirmado que la inmunosupresión concomitante con AZA, 6-MP o metotrexato reducen la formación de ATIs y mejoran la farmacocinética del IFX; la formación de ATIs > 8 μ g/ml se asocia con niveles séricos más bajos de fármaco a las 4 semanas de la primera administración¹⁵. Se ha apuntado, aunque no se ha demostrado fehacientemente, que los niveles más elevados de infliximab sérico conllevarían una mejor eficacia. Aunque el tratamiento concomitante con corticoides no parece influir en la respuesta al infliximab, se sabe que el pretratamiento con hidrocortisona iv (200 mg) podría mejorar las tasas de respuesta clínica y remisión al disminuir la frecuencia de aparición de ATIs¹⁶.

Por todo lo comentado se ha sugerido que el tratamiento concomitante con inmunosupresores, el pretratamiento con corticoides, la dosis triple de inducción y el tratamiento

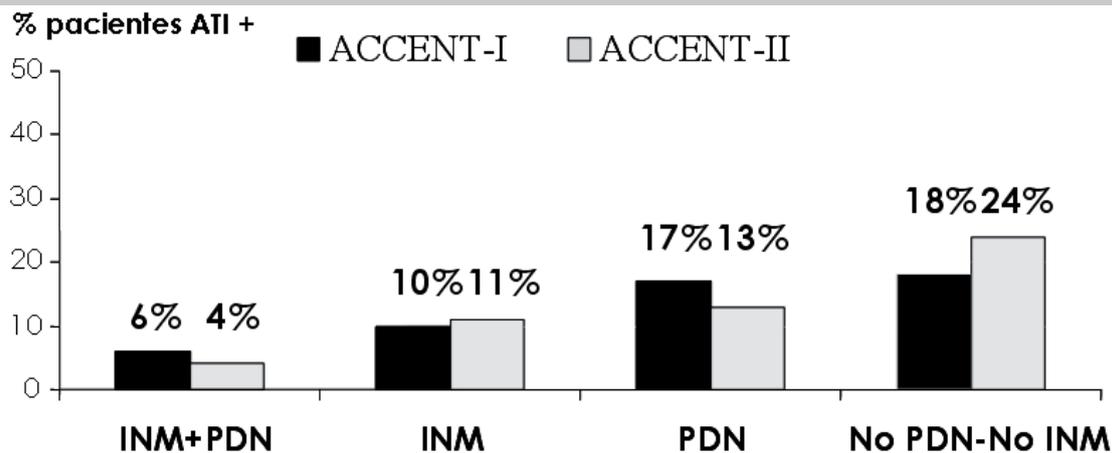
programado frente al episódico reducen la formación de ATIs, aunque se desconoce si ello tiene impacto real en términos de eficacia, curación mucosa y toxicidad. Ante la posibilidad del aumento del riesgo de linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes jóvenes tratados con IFX, ha aumentado el interés su empleo en monoterapia¹⁷. Los datos más recientes al respecto son los aportados en forma de abstract por el IMID trial, diseñado específicamente para valorar la relación riesgo/beneficio del tratamiento con inmunosupresores (azatioprina, 6-mercaptopurina, metotrexato) en adición al infliximab. En este prospectivo ensayo clínico controlado, se aleatorizaron 80 pacientes en remisión clínica, 40 de ellos continuaron con inmunosupresores y en 40 se retiraron. No se observaron diferencias entre grupos en cuanto a recidiva y tampoco en cuanto a curación mucosa. En 41 pacientes se realizó una colonoscopia a los 2 años y se observó curación mucosa en similares proporciones: 61% en el grupo con inmunosupresores y 67 en el grupo sin. Los autores concluyen que el tratamiento a largo plazo con inmunosupresores no ofrece ventajas clínicas frente a la monoterapia con infliximab, aunque es cierto que en el grupo de pacientes con co-tratamiento los niveles de infliximab eran significativamente más altos ($p < 0,005$)¹⁸.

2.3. Marcadores bioquímicos e inmunológicos

Los mecanismos precisos por los que el infliximab bloquea la respuesta inflamatoria no están absolutamente dilucidados, dependiendo de su acción en la regulación de la respuesta inmune en la lámina propia intestinal y del papel pivotal del TNF- α en la EC, con lo que la respuesta depende de la intensidad del proceso inflamatorio derivado de esta citoquina. Aunque se ha sugerido que la respuesta al infliximab estaba inversamente relacionada con la concentración pretratamiento de TNF- α , en los estudios prospectivos los resultados han sido discrepantes y se ha descrito una tendencia a una mejor respuesta en los pacientes con niveles más elevados antes del inicio del tratamiento^{19, 20}. También se ha sugerido que los niveles elevados de proteína C reactiva (PCR > 5 mg/l) podrían ser un indicador de buena respuesta y, en un estudio realizado en una cohorte de 279 pacientes con enfermedad de Crohn, se describió una tendencia a una peor respuesta en los pacientes con perfil pANCA+/ASCA-, aunque los resultados no fueron significativos ($p = 0,067$)²¹.

2.4. Factores genéticos

La investigación farmacogenética de la respuesta al infliximab en la EC ha incidido en la búsqueda de polimorfismos genéticos asociados a las variaciones de la expresión TNF, su metabolismo o sus señales de transducción²². Los resultados realizados sobre los polimorfismos de los genes que codifican a TNF- α , a TNF- β , localizados en el cromosoma 6p21.3 y a sus receptores (TNF-R1 y TNF-R2) no han mostrado resultados concluyentes y, las tres mutaciones del gen CARD15, asociadas a una elevada susceptibilidad para desarrollar una EC, también han sido valoradas como marcadores genéticos de respuesta al infliximab sin resultados definitivos²³. En nuestro medio, se ha sugerido que los pacientes con mutaciones para determinadas variantes de IBD5 podrían tener una menor respuesta a infliximab²⁴.

Figura II. Porcentaje de pacientes que desarrollan anticuerpos anti-infliximab durante el tratamiento con infliximab y su relación con la prescripción simultánea de inmunomoduladores y corticoides.

Recientemente se han publicado dos estudios de interés sobre el valor predictivo de los genes que codifican a los mediadores implicados en la apoptosis^{25,26}. Veintiún SNP (single nucleotide polymorphism) fueron estudiados en dos prospectivas cohortes de pacientes con EC naïve para infliximab y tratados por enfermedad refractaria luminal (n=204) o enfermedad fistulizante (n=83) y comparadas con una población control sana (n=164). Los resultados en cuanto a asociación con buena y mala respuesta de los tres genes identificados como relacionados con la respuesta a infliximab se detallan en la **tabla 2**²⁵. Posteriormente, los mismos autores han diseñado un modelo predictivo de respuesta al infliximab basado en un índice apoptótico y variables clínicas; el índice apoptótico se calcula según si los polimorfismos genéticos descritos previamente están presentes o ausentes²⁶.

Factores predictivos de respuesta en la EC a otras terapias anti-TNF- α

No se han desarrollado todavía los estudios que valoren los factores predictivos de respuesta a otras moléculas anti-TNF- α (adalimumab y certolizumab). Es posible que no existan diferencias entre pacientes con o sin inmunosupresores concomitantes²⁷. No están perfectamente establecidas las ventajas de otros anti-TNF en los casos de ausencia de respuesta primaria infliximab; la refractariedad a infliximab podría ser un efecto de clase. Tampoco está perfectamente definido si la pérdida de respuesta en pacientes sin refractariedad primaria puede ser rescatada con los nuevos anti-TNF- α , aunque quizás en este subgrupo sí podría haber una cierta ganancia marginal²⁸.

Factores predictivos de respuesta en la colitis ulcerosa

Los ensayos clínicos que han evaluado la eficacia del infliximab en la colitis ulcerosa reportan un porcentaje de respuesta a las 8 semanas del 69% en el estudio ACT1 y del 64% en el ACT2 a la dosis de 5 mg/kg. Sigue existiendo, pues, un porcentaje de no respondedores. Existe poca información acerca de los posibles factores de respuesta al fármaco. El

único estudio publicado hasta la fecha, en 100 pacientes consecutivos, detecta que los que obtienen una mayor respuesta precoz son significativamente ($p=0,041$) más jóvenes (35,7 años de media) que los no respondedores (41,6 años) y una peor respuesta en el serotipo pANCA+/ASCA-²⁹.

Conclusiones

Los datos actuales nos sugieren que existen una serie de variables clínicas: uso concomitante de inmunosupresores, menor edad, no fumadores y localización cólica que podrían favorecer una mejor respuesta al infliximab. Otros factores, como la presencia de PCR elevada o la duración menor de la enfermedad, se han sugerido como factores también relacionados, aunque los resultados no son definitivos. Posiblemente existan factores genéticos implicados en este mecanismo. En los próximos años, la farmacogenética nos permitirá una aproximación coste-beneficio más eficaz para el manejo de estos pacientes permitiendo una mejor selección de candidatos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezand RA et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398–1405
2. Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 1029–35
3. Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1541–9
4. Vermeire S, Louis E, Carbonez A, Van Assche G, Noman M, Belaiche J et al. Demographic and clinical parameters influencing the short-term outcome of anti-tumor necrosis factor (infliximab) treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2357–63
5. Parsi MA, Achkar JP, Richardson S, Katz J, Hammel JP, Lashner BA et al. Predictors of response to infliximab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 123: 707–13
6. Arnott IDR, McNeill G, Satsangi J. An analysis of factors influen-

- cing short-term and sustained response to infliximab treatment for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1451-7
7. Orlando A, Colombo E, Kohn A, Biancone L, Rizzello F, Viscido A et al. Infliximab in the treatment of Crohn's disease. Predictors of response in Italian multicentric open study. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 577-83
 8. Laharie D, Salzmann M, Boubekeur H, Richey F, Amouretti M, Quinton A et al. Predictors of response to infliximab in luminal Crohn's disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2005; 29: 145-9
 9. Rutgeerts P, D'Haens G, Targan S, Vasiliauskas E, Hanauer SB, Present DH et al. Efficacy and safety of retreatment with anti-tumor necrosis factor antibody (infliximab) to maintain remission in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 761-9
 10. Su C, Lichtenstein GR.: Are there predictors of Remicade treatment success or failure. *Adv Drug Deliv Rev* 2005; 57: 237-45
 11. Lemann M, Mary JY, Duclos B, Veyrac M, Dupas JL, Delchier JC et al. Therapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif (GETAID). Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients: a randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 1054-61
 12. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-85
 13. Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S. Optimizing anti-TNF treatment in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2004;126:1593-1610
 14. Baert F, Norman M, Vermeire S, et al. Influence of immunogeni-
 - city on the long-term efficacy of infliximab in Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2003; 348: 601-608
 15. Vermeire S, Noman M, van Assche G, Baert F, D'Haens G, Rutgeerts PJ. The effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy to suppress formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut*. 2007 Jan 17; [Epub ahead of print] doi:10.1136/gut.2006.099978
 16. Farrell RJ, Alsahli M, Jeen YT, Falchuk KR, Peppercorn MA, Michetti P. Intravenous hydrocortisone premedication reduces antibodies to infliximab in Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2003; 124: 917-24
 17. Mackey AC, Green L, Liang LC, Dinndorf P, Avigan M. Hepatosplenic T cell lymphoma associated with infliximab use in young patients treated for inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44: 265-7
 18. Van Assche G, Paintaud G, Magdelaine C, et al. Concomitant immunosuppression does not impact on the outcome of maintenance infliximab therapy in Crohn's disease: final results of the IMID trial. *Gastroenterology*. 2007; 132: A-103. [#734]
 19. Martinez-Borra J, Lopez-Larrea C, Gonzalez S, Fuentes D, Dieguez A, E.M. Deschamps EM et al. High serum tumor necrosis factor-alpha levels are associated with lack of response to infliximab in fistulizing Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2350-6
 20. Louis E, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Pescatore P et al. A positive response to infliximab in Crohn disease: association with a higher systemic inflammation before treatment but not with -308 TNF gene polymorphism. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 818-24.

Tabla II. Variables relacionadas con la respuesta a infliximab en la Enfermedad de Crohn⁽²⁵⁾

Características clínicas	Asociación con la respuesta	OR (IC: 95%)
EC inflamatoria		
Variables clínicas		
Sexo masculino	positiva	1.95 (0.88-4.35)
Edad al diagnóstico > 40 a	negativa	0.29 (0.10-0.90)
Localización ileal	negativa	0.30 (0.11-0.83)
Ttº concomitante con AZA/6MP	positiva	2.12 (1.06-4.24)
Variables genéticas		
Fas ligand -843 TT genotipo	negativa	0.11 (0.08-0.56)
Caspasa 9 93 CC genotipo	positiva	1.50 (1.34-1.68)
Fas -670 GG genotipo	negativa	0.75 (0.29-1.92)
EC fistulizante		
Variables clínicas		
Sexo masculino	positiva	6.67 (0.77-50)
Variables genéticas		
Fas ligand -843 TT genotipo	negativa	0.11 (0.02-0.46)

21. Esters N, Vermeire S, Joossens S, Noman M, Louis E, Belaiche J et al. Serological markers for prediction of response anti-tumor necrosis factor treatment in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1450-62
22. Mascheretti S, Croucher PJP, Scheriber S. Pharmacogenetics of inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 597-609
23. Mascheretti S, Scheriber S. The role of pharmacogenomics in the prediction of efficacy of anti-TNF therapy in patients with Crohn's disease. *Pharmacogenomics* 2004; 5: 479-486
24. Urcelay E, Mendoza JL, Martínez A, Fernández L, Taxonera C, Díaz-Rubio M et al. IBD5 polymorphisms in inflammatory bowel disease: association with response to infliximab. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1187-92
25. Hlavaty T, Pierik M, Henckaerts L, Ferrante M, Joossens S, van Schuerbeek N et al. Polymorphisms in apoptosis genes predict response to infliximab therapy in luminal and fistulizing Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 613-26.
26. Hlavaty T, Ferrante M, Henckaerts L, Pierik M, Rutgeerts P, Vermeire S. Predictive model for the outcome of infliximab therapy in Crohn's disease based on apoptotic pharmacogenetic index and clinical predictors. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 372-9
27. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology* 2007; 132: 52-65
28. Mannon P. GAIN for loss: adalimumab for infliximab-refractory Crohn disease. *Ann Intern Med* 2007; 146: 888-90
29. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos KH, Noman M, Van Assche G, Schnitzler F et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 123-8

TEMA 9. ANTIBIÓTICOS, PROBIÓTICOS Y PREBIÓTICOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Francisco J Correro Aguilar, Claudio Rodríguez Ramos y Miguel Moreno Gallego

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Puerta del Mar. Cádiz.

Introducción

La colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC) son enfermedades inflamatorias crónicas de etiología desconocida. No obstante, cada vez son más los estudios en pacientes y en animales que implican a la flora intestinal en el origen de estas enfermedades y que sugieren que, en individuos susceptibles, la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se produce como resultado de una pérdida de tolerancia a las bacterias de la flora intestinal. La respuesta inmune contra estas bacterias y sus productos conduciría al desarrollo de la inflamación intestinal crónica. La idea de actuar modificando la flora intestinal abre nuevas posibilidades terapéuticas en la EII.

Antibióticos

Se analizan los estudios que evalúan los antibióticos como tratamiento primario de la EII, y no su uso para tratar complicaciones infecciosas.

En cuanto a la CU, ni la vancomicina ni el metronidazol han demostrado ser efectivos como tratamiento coadyuvante en el brote grave de CU. La tobramicina oral, añadida al tratamiento esteroideo, mejoró los porcentajes de remisión comparado con placebo (74 % vs 43 %, $p < 0.003$). Sin embargo, la tobramicina más metronidazol por vía endovenosa, como tratamiento adyuvante a los corticoides, no fue superior al placebo para inducir la remisión en un grupo de 39 pacientes con CU grave. El ciprofloxacino oral o intravenoso no se ha mostrado eficaz para conseguir la remisión en la CU^{3,4}. Por el contrario, la rifaximina oral, en la CU activa refractaria a corticoides, mejoró la respuesta clínica, pero no los índices endoscópicos ni histológicos. Guslandi et al. han comunicado su experiencia con rifaximina en 30 pacientes con CU leve-moderada. Tras cuatro semanas con 400 mg/12 horas, 23 alcanzaron la remisión y otros 6 más una mejoría parcial.

En la EC, el metronidazol es útil tanto para alcanzar la remisión como para prevenir la recurrencia. Tiene una eficacia similar a la sulfasalazina como tratamiento primario en la EC cólica o ileocólica, pero no cuando es una ileitis aislada. En un estudio clásico de Rutgeerts quedó demostrado que el metronidazol a altas dosis (20 mg/kg/día) durante tres meses tras la cirugía, previene la recurrencia endoscópica grave y la recurrencia clínica. Este mismo autor comunicó que el ornidazol, administrado de forma continua durante un año, es útil para prevenir la recurrencia endoscópica y clínica. El ciprofloxacino también es igual a la mesalazina en la EC leve o moderada. La combinación de éste con metronidazol es más eficaz cuando existe afectación cólica. La claritromicina ha mostrado resultados esperanzadores en un estudio abierto que, por desgracia, no se ha seguido de estudios controlados.

Las micobacterias han sido sospechosas de originar la EC. En 1978, Burham cultivó *Mycobacterium Kansasii* en los ganglios de pacientes con EC. Posteriormente, usando técnicas de PCR, se han encontrado *Mycobacterium Paratuberculosis* en pacientes con EC, en mayor porcentaje que en CU y en controles sanos. Numerosos estudios con antimicobacterias en pacientes con EC aportan resultados poco concluyentes. Un metaanálisis que incluyó 8 estudios en los que se había comparado estos fármacos con placebo, concluyó que los antimicobacterias eran efectivos para mantener la remisión, sólo si ésta se había conseguido con una combinación de corticoides y antimicobacterias. Los autores advierten que estos resultados deben tomarse con cautela debido al pequeño número de estudios incluidos en el metaanálisis.

Probióticos

Se definen como organismos vivos que, tras su ingestión en una cantidad adecuada, ejercen beneficios en la salud del huésped, más allá de sus valores nutricionales. Para

su aplicación clínica, los probióticos deben ser resistentes al ácido y bilis, capaces de ser metabólicamente activos en la flora intestinal, mantener la viabilidad durante largos periodos de almacenamiento y ser seguros para el consumo humano. Los probióticos son típicamente *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, aunque otras especies como *Streptococcus salivarius*, *Saccharomyces boulardii* y *E. coli* Nissle 1917 también han mostrado efectos beneficiosos. Los mecanismos de acción de los probióticos en la EII son múltiples y diferentes según el tipo de prebiótico: inhiben el crecimiento de bacterias patógenas por reducción del pH intraluminal o secreción de bacteriocinas u otros péptidos antibacterianos, como son las defensinas; mejoran la función de la barrera mucosa estimulando la fosforilización de las proteínas de las uniones intercelulares; y también modulan y mejoran la respuesta inmune innata y adaptada por inhibir la transcripción del factor NF-kappa B por la vía de respuesta al TNF α .

Numerosos estudios han investigado el uso de los probióticos en la CU, tanto en el tratamiento de la enfermedad activa como en el mantenimiento de la remisión. Ensayos a doble ciego en pacientes con CU inactiva han demostrado que una preparación oral de *E. coli* Nissle 1917 es similar a la mesalazina para mantener la remisión a los tres meses (mesalazina 89% vs *E. coli* Nissle 84 %, $p = 0.12$) y al año de seguimiento (mesalazina 36.4 % vs *E. coli* Nissle 33.9 %, $p = ns$). Un estudio abierto de 3 g al día durante un año de VSL#3 (un cóctel compuesto por 3 cepas de *Bifidobacterium*, 4 de *Lactobacillus* y 1 de *Streptococcus salivarius*) mostró que 15 de 20 pacientes con CU, alérgicos o intolerantes a 5-ASA, permanecía en remisión después de un año. La administración de un suplemento de leche fermentada (*Bifidobacterium* y *Lactobacillus acidophilus*) a 11 pacientes con CU en remisión, comparado con un grupo de 10 pacientes que recibieron placebo demostró que, al año, 8 pacientes del grupo de la leche fermentada estaba en remisión contra sólo uno del grupo placebo ($p = 0.0184$). Recientemente se ha publicado otro estudio abierto, que incluyó 187 pacientes con CU en remisión, distribuidos en tres grupos para recibir *Lactobacillus* GG, mesalazina o mesalazina más *Lactobacillus* GG durante un año. No hubo diferencia en los porcentajes de remisión entre los tres grupos, aunque el *Lactobacillus* GG fue más efectivo que la mesalazina en prolongar el tiempo libre de recidiva ($p < 0.05$). Por el contrario, el *Lactobacillus salivarius* y el *Bifidobacterium infantus* no fueron diferentes al placebo en mantener la remisión durante un año.

Los estudios realizados con probióticos en la CU activa no son tan concluyentes. Por otra parte, la medicación suele añadirse al tratamiento convencional por lo que su interpretación es más difícil. En 1999 Rembacken et al publicaron un estudio comparando el probiótico *E. coli* Nissle 1917 con mesalazina, no encontrando diferencias significativas en los pacientes que lograron la remisión a los 3 meses (*E. coli* 68% vs mesalazina 75%) ni en los que la mantuvieron al año de seguimiento (*E. coli* 26% vs mesalazina 25%). Un estudio piloto no controlado halló que la levadura *Saccharomyces boulardii* indujo la remisión en 17 de 25 pacientes (68 %). Fedorak et al, en un estudio publicado como abstract, evaluaron la eficacia del VSL#3 en 30 pacientes con CU que no

respondieron a mesalazina. Tras seis semanas de tratamiento obtuvieron 63 % de remisiones y 23 % de respuestas. Kato et al aleatorizaron a 20 pacientes con CU activa para suplementar el tratamiento convencional con leche fermentada o placebo. La respuesta clínica fue similar en ambos grupos, pero los índices endoscópicos e histológicos postratamiento estaban significativamente reducidos en el grupo de la leche fermentada y no en el grupo placebo. Un estudio abierto, la administración de VSL#3 durante 6 semanas a 32 pacientes con colitis ulcerosa activa, que no respondieron al tratamiento habitual, obtuvo una combinación remisión/respuesta de 77 % (53 % de remisiones/24 % de respuesta).

La reservoritis o pouchitis es una complicación frecuente de los reservorios creados tras la anastomosis ileoanal, en los pacientes sometidos a colectomía por una CU. Su etiología es desconocida, pero existen estudios que apuntan a una alteración de la flora del reservorio como origen de la inflamación. El cóctel probiótico VSL#3 ha demostrado ser eficaz para mantener la remisión alcanzada tras tratamiento con antibiótico. En este sentido, se han publicado dos estudios controlados contra placebo. El primero incluyó 40 pacientes que fueron aleatorizados para recibir 6 g/día de VSL#3 o placebo durante 9 meses. Al final del estudio los 20 pacientes del grupo placebo había recaído mientras 17/20 (85%) del grupo de VSL#3 mantenían la remisión. Mimura et al administraron 6 g/día de VSL#3 a 20 pacientes con reservoritis en remisión y lo compararon con 16 pacientes de las mismas características que recibieron placebo. Al año de tratamiento mantenía la remisión el 85 % del grupo de VSL#3 y sólo el 6 % del grupo placebo ($p < 0.0001$). Este cóctel también se ha demostrado útil para prevenir el desarrollo de reservoritis en el primer año tras la cirugía en 18/20 pacientes, mientras que el placebo sólo lo hizo en 12/20 ($p < 0.05$). Sin embargo, Kuisma et al no demostraron efecto terapéutico con una sola cepa de *Lactobacillus* GG en el tratamiento de la reservoritis aguda. Laake et al en un estudio abierto que incluyó 10 pacientes con reservoritis aguda activa tratados con un producto mixto (*Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, proteínas, grasas e hidratos de carbono) encontró un 50 % de mejorías endoscópicas pero no histológicas.

En cuanto al tratamiento de la EC activa, dos estudios abiertos con escaso número de pacientes han comunicado descensos significativos en los índices de actividad clínica con el uso de *Lactobacillus* GG en niños y *Lactobacillus Salivarius* en adultos. Dos estudios han investigado la utilidad de los probióticos en el mantenimiento de la remisión de la EC inducida por tratamiento médico. En el primero, el *E. coli* Nissle 1917 no fue superior al placebo, mientras que la levadura *Saccharomyces Boulardii* añadida a 2 g/día de mesalazina, en un estudio que incluyó a 32 pacientes con EC, fue superior a 3 g/día de mesalazina para mantener la remisión a los 6 meses (94 % vs 62 %, $p = 0.004$). También se ha investigado la utilidad de los probióticos en la prevención de la recurrencia postquirúrgica de la EC. Campieri et al publicaron como abstract un estudio controlado en el que la combinación de rifaximina y VSL#3 fue superior a la mesalazina para prevenir la recurrencia endoscópica grave (2/20 vs 8/20, $p < 0.05$). Por el contrario, el *Lactobacillus casei* no fue más eficaz que el

placebo para la prevención de la recurrencia clínica e incluso las recurrencias endoscópicas fueron significativamente mayores en el grupo de tratamiento que en el grupo placebo. El *Lactobacillus GG* también se ha demostrado ineficaz para prevenir la recurrencia postquirúrgica en un estudio controlado que incluyó 39 pacientes en el grupo de tratamiento y 36 en el de placebo. Marteau et al en un estudio aleatorizado y controlado con placebo de 98 pacientes concluyeron que *Lactobacillus johnsonii LA1* no es eficaz para prevenir la recurrencia postquirúrgica de la EC.

Recientemente se ha publicado una revisión sistemática de los probióticos en el tratamiento de mantenimiento de la EC. La conclusión de los autores fue que no existen pruebas para sugerir que los probióticos son beneficiosos para el mantenimiento de la remisión en la EC. Los estudios incluidos registraron un número pequeño de pacientes y no presentaron poder estadístico para manifestar las diferencias si existieran.

Prebióticos

Los prebióticos son ingredientes de la dieta, no digeribles por las enzimas del huésped, que deben ser fermentados en el tracto gastrointestinal y que promueven selectivamente el crecimiento de un número limitado de especies bacterianas y su actividad metabólica. Aunque pocas investigaciones se han centrado en los beneficios de los prebióticos en pacientes con CU y EC, los resultados de los estudios publicados son esperanzadores. Las semillas de plántago ovata incrementan la producción de ácidos grasos de cadena corta en el colon distal, especialmente butirato, e inhibe la síntesis de mediadores proinflamatorios como el TNF α y Óxido Nítrico. Un único estudio demostró que el plántago ovata es tan eficaz como la Mesalazina en el mantenimiento de la remisión de la CU. La cebada germinada (GBF), que consiste fundamentalmente en proteína rica en glutamina y fibra dietética, también ha demostrado su capacidad para aumentar la producción de butirato por la flora intestinal, incrementando también el crecimiento de *Bifidobacterium* y *Eubacterium*. Un estudio multicéntrico comunicó que la administración oral de GBF a pacientes con CU leve o moderada resulta en una disminución significativa del índice de actividad clínica comparado con el placebo. En otro estudio el GBF ha mostrado que una ingesta diaria de 20 g es eficaz para prolongar la remisión en pacientes con CU y mejora significativamente los índices de actividad clínica y endoscópica a los 3, 6 y 12 meses.

La inulina, en un estudio sobre 24 pacientes con reservoritis estable y asintomática, demostró ser más eficaz que el placebo para reducir la inflamación del reservorio, tanto endoscópica como histológica. Al final del estudio el grupo de tratamiento tenía mayores concentraciones de butirato, menor pH, menor número de *Bacteroides fragilis* y concentraciones disminuidas de ácidos biliares secundarios en heces.

En cuanto a la Enfermedad de Crohn (EC), un trabajo valora la eficacia de un prebiótico. Éste incluye sólo diez

pacientes con EC moderada y estudia el efecto del suplemento dietético con Fructo-oligosacáridos. En el subgrupo de pacientes que entraron en remisión se observó un aumento significativo de las bifidobacterias de la mucosa, un aumento en el porcentaje células dendríticas positivas para la IL-10 y en la expresión de los Toll-Like receptores 2 y 4.

Conclusión

Hasta ahora, el tratamiento de la EII se ha basado fundamentalmente en fármacos que tratan de contrarrestar la respuesta inmune y sus consecuencias. Al actuar sobre la flora intestinal estaríamos tratando la causa y no la consecuencia. Por tanto, parece lógico pensar que este tipo de tratamiento debería realizarse en fases precoces de la enfermedad o, si fuera posible, antes que la enfermedad apareciera como tal.

Los antibióticos han demostrado su utilidad en la EC con afectación colónica y también en la prevención de la recurrencia postquirúrgica, aunque los frecuentes efectos secundarios limitan su uso. Sigue abierto el debate sobre el papel de las micobacterias en la EC; a la luz de los conocimientos actuales, bajo lo que hoy conocemos como EC, subsisten defectos genéticos distintos y, probablemente también, agentes desencadenantes diferentes, uno de ellos podría ser el *Mycobacterium avium*. En la CU queda más camino por andar, si bien la rifaximina apunta como una alternativa que debe consolidarse. El metronidazol y el ciprofloxacino son el tratamiento de elección en la reservoritis aguda y la combinación de ambos es eficaz para el tratamiento de la reservoritis crónica refractaria.

En cuanto a los prebióticos y probióticos, son sustancias distintas y que pueden actuar también de forma diferente, por lo que, los resultados obtenidos con uno de ellos, no se pueden extrapolar a los otros. Las evidencias disponibles han probado la utilidad del VSL#3 en el mantenimiento de la remisión en la reservoritis. La *E. coli Nissle 1917* ha demostrado ser eficaz para inducir y mantener la remisión en pacientes con CU con un alto nivel de evidencia. En cuanto a la EC, algunos probióticos han mostrado resultados esperanzadores que deben confirmarse en estudios amplios y controlados. Los prebióticos también han mostrado ciertos efectos positivos en la CU y reservoritis, pero tal vez sea aún pronto para sacar conclusiones.

Es necesario profundizar en el conocimiento de la flora intestinal y sus interacciones con el intestino. Será este conocimiento el que nos permita elegir el antibiótico, prebiótico, probiótico o la combinación adecuada de ellos para cada situación.

BIBLIOGRAFÍA

- Burke DA, Axon AT, Clayden SA et al. The efficacy of tobramycin in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1990; 4: 123-129.
- Mantzaris GJ, Hatzis A, Kontogiannis P, Triadaphyllou G. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 43-46
- Gionchetti P, Rizzello F, Ferrieri A, Venturi A, Brignola C, Ferretti M, Peruzzo S, Miglioli M, Campieri M. Rifaximin in patients with moderate or severe ulcerative colitis refractory to steroid-treatment: a double-blind, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 1220-1221
- Guslandi M, Petrone MC, Testoni PA. Rifaximin for active ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2006 (letter); 4: 335
- Sutherland L, Singleton J, Sessions J et al. Double blind, placebo controlled trial of metronidazole in Crohn's disease. *Gut* 1991; 32:1071-1075.
- Rutgeerts P, Hiele M, Geboes K et al. Controlled trial of metronidazole treatment for prevention of Crohn's recurrence after ileal resection. *Gastroenterology* 1995; 108: 1617-1621
- Rutgeerts P, Van Assche G, Vermeire S et al. Ornidazole for prophylaxis of postoperative Crohn's disease recurrence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2005; 128: 856-861
- Colombel JF, Lemann M, Cassagnou M et al. A controlled trial comparing ciprofloxacin with mesalazine for the treatment of active Crohn's disease. Groupe d'Etudes Therapeutiques des Affections Inflammatoires Digestives (GETAID). *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 674-678
- Leiper K, Morris AI, Rhodes JM. Open label trial of oral clarithromycin in active Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 801-806
- Borgaonkar MR, MacIntosh DG, Fardy JM. A meta-analysis of antimicrobial therapy for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 725-729
- Meier R, Steuerwald M. Place of probiotics. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 318-325
- Kruis W, Frick P, Pokrotnieks J, Lukas M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut* 2004; 53: 1617-1623
- Venturi A, Gionchetti P, Rizzello F, et al. Impact on the composition of the faecal flora by a new probiotic preparation: preliminary data on maintenance treatment of patients with ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1103-1108
- Zocco MA, dal Verme LZ, Cremonini F, et al. Efficacy of *Lactobacillus GG* in maintaining remission of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 1567-1574
- Rembacken BJ, Snelling AM, Hawkey PM, Chalmers DM, Axon AT. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomised trial. *Lancet* 1999; 354: 635-639
- Guslandi M, Giollo P, Testoni PA. A pilot trial of *Saccharomyces boulardii* in ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003; 15: 697-698
- Fedorak RN, Gionchetti P, Campieri M et al. P. Probiotic mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003, 124: A377
- Kato K, Mizuno S, Umesaki Y, et al. Randomized placebo-controlled trial assessing the effect of bifidobacteria-fermented milk on active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1133-1141
- Bibiloni R, Fedorak RN, Tannock GW, et al. VSL#3 probiotic mixture induces remission in patients with active ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1539-1546
- Gionchetti P, Rizzello F, Venturi A, et al. Oral bacteriotherapy as maintenance treatment in patients with chronic pouchitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000; 119: 305-309
- Mimura T, Rizzello F, Helwig U, et al. Once daily high dose probiotic therapy (VSL#3) for maintaining remission in recurrent or refractory pouchitis. *Gut* 2004; 53: 108-114
- Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 124: 1202-1209
- Kuisma J, Mentula S, Jarvinen H, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus GG* on ileal pouch inflammation and microbial flora. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 509-515
- Laake KO, Line PD, Grzyb K, et al. Assessment of mucosal inflammation and blood flow in response to four weeks' intervention with probiotics in patients operated with a J-configured ileal-pouch-anal-anastomosis (IPAA). *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 1228-1235
- Gupta P, Andrew H, Kirschner BS, Guandalini S. Is *Lactobacillus GG* helpful in children with Crohn's disease? Results of a preliminary, open-label study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 453-457
- McCarthy J, O'Mahony L, Dunne C. An open trial of a novel probiotic as an alternative to steroids in mild/moderately active Crohn's disease. *Gut* 2001; 49 (Suppl III): A2447
- Malchow HA. Crohn's disease and *Escherichia coli*. A new approach in therapy to maintain remission of colonic Crohn's disease? *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 653-658
- Guslandi M, Mezzi G, Sorghi M, Testoni PA. *Saccharomyces boulardii* in maintenance treatment of Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1462-1464
- Campieri M, Rizzello F, Venturi A. Combination of antibiotic and probiotic treatment is efficacious in prophylaxis of postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gastroenterology* 2000; 118: A781
- Prantera C, Scribano ML, Falasco G, Andreoli A, Luzi C. Ineffectiveness of probiotics in preventing recurrence after curative resection for Crohn's disease: a randomised controlled trial with *Lactobacillus GG*. *Gut* 2002; 51: 405-409
- Bousvaros A, Guandalini S, Baldassano RN, et al. A randomized, double-blind trial of *Lactobacillus GG* versus placebo in addition to standard maintenance therapy for children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 833-839
- Marteau P, Lemann M, Seksik P, et al. Ineffectiveness of *Lactobacillus johnsonii* LA1 for prophylaxis of postoperative recurrence in Crohn's disease: a randomised, double blind, placebo controlled GETAID trial. *Gut* 2006; 55: 842-847
- Rolfe VE, Fortun, PJ, Hawkey CJ, Bath-Hextall. Probióticos para el mantenimiento de la remisión de la enfermedad de Crohn (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 número 1
- Van Loo JA, et al. Prebiotics promote good health: the basis, the potential, and the emerging evidence. *J Clin Gastroenterol* 2004;38 (6 Suppl):S70-S75
- Rodríguez-Cabezas ME, Galvez J, Iorente MD, Conca A et al. Dietary Fiber Down-Regulates *Colonia Tumor necro-*

- sis factor \square and nitric oxide production in trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis rats. *J Nutr* 2002; 132:3263-3271
36. Fernández- Bañares F, Hinojosa J, Sanchez-Lobraña JL, Navarro E et al. *Am J Gastroenterol* 1999 Feb;94(2):427-33
37. Kanauchi O, Fujiyama Y, Mitsuyama K, et al. Increased growth of *Bifidobacterium* and *Eubacterium* by germinated barley foodstuff, accompanied by enhanced butyrate production in healthy volunteers. *Int J Mol Med* 1999 ; 3: 175-179
38. Kanauchi O, Mitsuyama K, Homma T, et al. Treatment of ulcerative colitis patients by long-term administration of germinated barley foodstuff: multi-center open trial. *Int J Mol Med* 2003; 12: 701-704.
39. Hanai H, Kanauchi O, Mitsuyama K, et al. Germinated barley foodstuff prolongs remission in patients with ulcerative colitis. *Int J Mol Med* 2004; 13: 643-647
40. Welters CFM, Heineman E, Thunnissen BJM, et al. Effect of dietary inulin supplementation on inflammation of pouch mucosa in patients with an ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 621-7
41. Lindsay JO, Whelan K, Stagg AJ, et al. Clinical, microbiological, and immunological effects of fructo-oligosaccharide in patients with Crohn's disease. *Gut*. 2006; 55: 348-355

TEMA 10. MANEJO MÉDICO-QUIRÚRGICO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN PERIANAL (EPA)

José María Gallardo Valverde*, Antonio Cerezo Ruiz**

*Unidad de EII. Servicio de Cirugía Digestiva. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

**Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Introducción

La enfermedad perianal (EPA) incluye diferentes anomalías ano-rectales (erosiones superficiales, colgajos cutáneos, hemorroides, fisuras, fístulas perianales, abscesos, úlceras, maceración perianal y estenosis) que se manifiestan en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) conocida o no y que comportan una disminución notable de la calidad de vida de los pacientes ¹. Estas lesiones se clasifican en: lesiones primarias (fisuras, úlceras cavitadas y colgajos cutáneos edematosos) derivadas del proceso patológico primario (EC) y reflejo de la actividad general de esta enfermedad; secundarias (fístulas subcutáneas, anovaginales y rectovaginales, abscesos perianales y colgajos cutáneos o skin tags) que son complicaciones mecánicas o infecciosas de las primarias; y lesiones concomitantes, que incluyen cualquiera de las lesiones anteriores, que pueden preceder a la EC y son independientes de la misma ².

La incidencia comunicada de la EPA es muy variable (del 3,8 al 80%) lo que se debe a distintos criterios diagnósticos, a que muchos estudios son retrospectivos y a que las lesiones de la EPA pueden cursar asintomáticas ³⁻⁵. Su frecuencia está relacionada con la distribución topográfica de la enfermedad intestinal, apareciendo, aproximadamente, en el 12% de los pacientes con EC ileal, en el 15% de los que tienen afectación ileocólica, en el 41% de los que padecen EC cólica sin afectación rectal y en el 92% de los pacientes con enfermedad rectal. Hasta en el 36% de los casos la EPA puede ser la primera manifestación de la enfermedad, predominando en los hombres y con una mayor incidencia en la 2ª y 3ª décadas de la vida. Se ha identificado un gen en el cromosoma 5 que parece condicionar la susceptibilidad a la EPA en la EC ⁶.

Tabla 1. Lesiones perianales que aparecen en la enfermedad de Crohn

Lesiones	Frecuencia (%)
Colgajos cutáneos	30-40
Fisura anal	21-35
Úlceras cavitadas	2-12
Hemorroides	2-7
Abscesos perianales	23-62
Fístula perianal	6-34
Fístula anovaginal	5-10
Estenosis anorrectal	5-10
Carcinoma anal	0-1

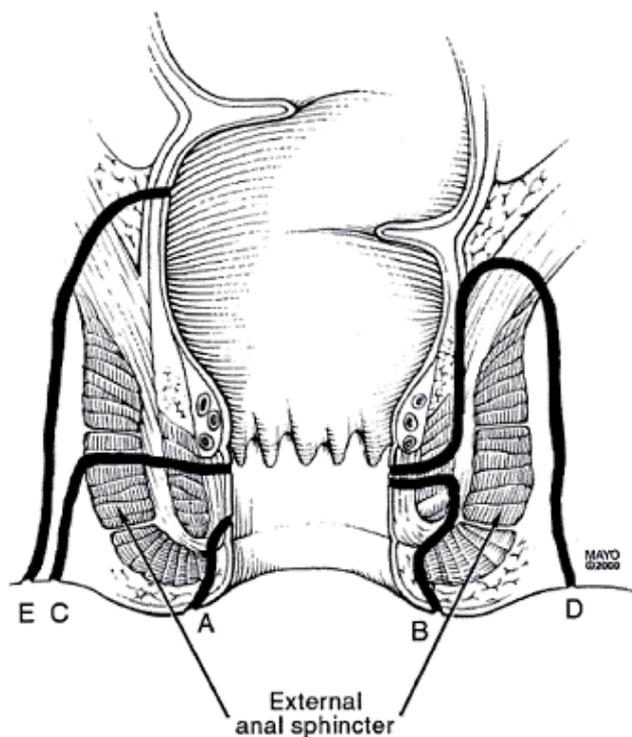
Lesiones perianales en la enfermedad de crohn (tabla 1):

La fístula perianal constituye la lesión más importante y la segunda en frecuencia de la EPA (14-38%) y consiste en un trayecto de granulación crónico que conecta 2 líneas epiteliales, mientras que un sinus es un tejido de granulación abierto sólo en uno de sus extremos. La clasificación más aceptada es la de Parks, basada en su relación con el esfínter anal externo, y comprende (Figura 1) ⁷:

- Fístulas Bajas: subcutánea o superficial, interesfinteriana o transesfinteriana baja, de origen criptoglandular o por penetración de una ulceración rectal o anal.
- Fístulas Altas: interesfinteriana o transesfinteriana, supraelevadora o extraesfinteriana, generalmente secundarias a penetración de ulceración rectal o anal.

La Asociación Americana de Gastroenterología (AGA) propuso clasificar las fístulas perianales como simples o complejas teniendo en cuenta aspectos recogidos de una simple exploración física y en función de la actividad rectal ⁸:

Figura 1. Clasificación de Parks de las fístulas perianales (Parks A. BMJ 1976)



- A: superficial
- B: Interesfinteriana
- C: Transesfinteriana
- D: Supraesfinteriana
- E: Extraesfinteriana

a) Fístula perianal simple: superficial, inter o transesfinteriana baja, con un solo orificio fistuloso externo y sin evidencia de dolor, fluctuación, fístula rectovaginal ni estenosis anorrectal, así como sin actividad inflamatoria rectal.

b) Fístula perianal compleja: cumple alguno de los siguientes requisitos: situación interesfinteriana o transesfinteriana alta, supraelevadora o extraesfinteriana, con más de un orificio externo, con dolor o fluctuación que sugiera absceso, con evidencia de fístula rectovaginal, o con estenosis anorrectal asociada y con actividad inflamatoria rectal.

El tratamiento de las fístulas perianales se detalla más adelante.

Los colgajos cutáneos (tags cutáneos). Son las lesiones más frecuentes en la EPA y se producen por linfedema secundario a obstrucción linfática. Se distinguen el típico, grande, edematoso, cianótico, generalmente alrededor de una fisura o úlcera, y cuya extirpación debe evitarse por provocar alteración de la cicatrización, y los colgajos indolores (pólipo fibroepitelial) que sólo crean problemas de higiene y pueden extirparse sin problemas ⁸.

Hemorroides. No son lesiones específicas de la EC. La cirugía sólo debe realizarse en casos sintomáticos y

tras el fracaso del tratamiento conservador, ya que la cicatrización está dificultada.

La fisura anal típica de la EC es indolora y no se asocia a hipertonía del esfínter anal interno. Si existe dolor, hay que pensar en un absceso o una fisura. Suelen ser de base amplia, de localización atípica, a veces concomitante con un colgajo cutáneo y, hasta en un tercio de los casos, múltiple. En caso de fisura anal asociada a dolor e hipertonía en un paciente con EC en el que pueda descartarse un absceso perianal, y en ausencia de actividad rectal, puede realizarse una esfinterotomía lateral interna con relativa seguridad ^{9, 10}. La eficacia del tratamiento con nitritos, antagonistas del calcio, toxina botulínica u otros relajantes del esfínter anal interno, no se ha probado.

Úlcera anal. Se asocia a afectación rectal por la EC. Destruye el anorrecto y ocasiona estenosis anal, abscesos perianales y fístulas perianales. Suele ser dolorosa y su tratamiento es el de la enfermedad intestinal.

Absceso perianal. Todos los espacios anorrectales pueden llegar a ser infectados con un absceso. Constituyen la principal causa de dolor perianal en la EPA y pueden tener un origen criptoglandular o derivar de complicaciones de fisuras o úlceras preexistentes. Se deben considerar los abscesos superficiales (perianales, interesfinteriano o isquirrectal superficial) y los abscesos profundos (isquirrectal profundo o absceso postanal, incluyendo el absceso en herradura, supraelevador y extraesfinteriano). Deben ser drenados, con catéteres tipo mushroom (Pezzer, etc), dejando un setón sólo si se identifica un trayecto fistuloso ^{11, 12}. De acuerdo con la Sociedad América de Cirujanos de Colon y Recto el tratamiento más adecuado para los abscesos y fístulas perianales consiste en la incisión y drenaje del espacio afecto con colocación de un catéter o la colocación de un setón (grado de recomendación B y nivel de evidencia IV) ¹². La adición de antibióticos al drenaje sólo está indicado en abscesos complicados o en pacientes de riesgo por su inmunosupresión, diabetes o celulitis extensa (grado de recomendación A, nivel de evidencia II) ¹².

La fístula rectovaginal (anovaginal) se produce por penetración de una ulceración rectal o del canal anal. No deben tratarse en presencia de actividad rectal. La fistulotomía está contraindicada y el setón laxo, en ausencia de supuración asociada (circunstancia en la que éste controla la sepsis), no contribuye al cierre de la misma, haciéndola más sintomática. En ausencia de actividad rectal, puede realizarse cierre primario, colgajo de avance por vía rectal o vaginal e incluso avance rectal completo ^{13, 14}.

La estenosis anorrectal es debida a la fibrosis extramucosa producida por abscesos de repetición, fístulas o úlceras cavitadas. Pueden ser corta y anular, de menos de 2 cm (diafragma-like) o larga y tubular. Producen dificultad para la defecación, urgencia, tenesmo e incluso incontinencia. Su tratamiento consiste en la dilatación bajo anestesia, bien mediante dilatación digital, con tallos de Hegar o con balón neumático.

El cáncer de ano no tiene una relación directa con la EC. Los tipos más frecuentes son el carcinoma escamoso, el basocelular y el adenocarcinoma. Se tratarán siguiendo los principios oncológicos según el tipo histológico.

En un intento de agrupar estas lesiones desde el punto de vista anatómico y clínico, se propuso la clasificación de Cardiff, en la que cada una de las lesiones mayores (ulcera, estenosis y fístula) se gradúan de 0 a 2 puntos, completándose con posterioridad al añadirle información sobre 3 aspectos: la patología anal asociada, la actividad de la EC luminal y el estado de inflamación de la mucosa anorrectal³ (tablas 2 y 3). Existen varios índices de actividad de la EPA, pero ninguno ha sido suficientemente validado, siendo el PDAI el más utilizado en trabajos de investigación (tabla 4)¹⁵.

Diagnóstico de la enfermedad de Crohn perianal

El diagnóstico de la EPA en el contexto de una EC debe sospecharse incluso en los casos de ser la primera ma-

nifestación de esta enfermedad. La coexistencia de varias lesiones perianales como los colgajos cutáneos, las fisuras asintomáticas múltiples, de localización atípica o de marcada profundidad, las fístulas con varios orificios, algunos de ellos muy alejados del ano, deben orientar hacia una EPA¹¹. La exploración física del área perianal permitirá identificar las lesiones típicas. Es muy importante conocer la actividad inflamatoria rectal, ya que puede dificultar el manejo de la enfermedad perianal.

Las técnicas diagnósticas de mayor utilidad en el estudio de las fístulas en la EPA incluyen la resonancia magnética nuclear pelviana (RMN), la ecografía endoanal o perineal y la exploración bajo anestesia. La fistulografía y la tomografía computerizada, poseen baja rentabilidad diagnóstica.

La RMN tiene una seguridad diagnóstica del 76 al 100% en la clasificación de las fístulas, valorando el aparato esfinteriano y siendo superior a la ECO endoanal en la identificación de los trayectos fistulosos complejos y en los abscesos profundos^{16, 17}. La ecografía endoanal aporta una información valiosa en cuanto a la presencia de abscesos, fístulas, localización del orificio fistuloso interno y valoración

Tabla II. Clasificación de Hughes-Cardiff de la EPA

U: Ulceración	F: Fístula/Absceso	E: Estenosis
0: Ausente	0: Ausente	0: Ausente
1: Fisura superficial a) anterior y/o posterior b) lateral c) con colgajos cutáneos edematosos	1: Baja/superficial a) perianal b) anovulvar/escrotal c) interesfinteriana d) anovaginal	1: Estenosis reversible a) espasmo canal anal b) membranosa/recto distal c) espasmo/dolor, sin sepsis
2: Úlcera cavitada a) canal anal b) recto inferior c) extensión a piel perineal	2: Alta/compleja a) supraelevador b) alta directa (anorrectal) c) alta compleja d) rectovaginal e) ileoperineal	2: Estenosis irreversible a) estenosis anal b) estenosis extrarrectal

Tabla III. Modificación APD de la clasificación de Hughes-Cardiff

A: Patología anal asociada	P: Enf. intestinal proximal	D: Actividad de lesiones anales
0: Ninguna 1: Hemorroides 2: Neoplasia 3: Otras	0: Ausente 1: Enfermedad rectal contigua. 2: Colon (excepto recto) 3: Intestino delgado 4: Estudio incompleto	0: Activa 1: Inactiva 2: No concluyente

Tabla IV. Índice de actividad de la enfermedad de perianal (PDAI)

Categoría afectada en la fístula	Puntuación
Escape por fístula	
No pérdida	0
Mínimo de moco	1
Moderado de moco o purulenta	2
Escape sustancial	3
Escape importante de heces	4
Dolor/restricción actividad	
No restricción	0
Leve disconfor sin restricción	1
Moderado disconfor alguna limitación actividad	2
Marcada limitación y restricción actividad	3
Severo dolor y restricción actividad	4
Restricción actividad sexual	
No restricción	0
Leve restricción	1
Moderada limitación en actividad sexual	2
Marcada limitación actividad sexual	3
Imposibilidad de actividad sexual	4
Grado de induración	
Sin induración	0
Mínima induración	1
Moderada induración	2
Importante induración	3
Gran fluctuación /absceso	4
Tipo de EPA	
No/Skin tag	0
Fisura anal/lesión de rasgado	1
< 3 fístula perianal	2
> 3 fístula perianal	3
Ulceración del esfínter anal	4

de la integridad del aparato esfinteriano. Tiene una seguridad diagnóstica similar a la RMN, es más accesible al gastroenterólogo o cirujano y además permite a este último incorporarla al quirófano e incluso, con la ayuda del agua oxigenada, detectar trayectos no identificados previamente^{18, 19}. La exploración bajo anestesia, realizada por cirujanos con experiencia en coloproctología, se ha considerado la modalidad diagnóstica estándar hasta la llegada de la RMN y la eco endoanal. Su rentabilidad diagnóstica, cuando se compara con estas técnicas, es del 90%, permitiendo también completar el diagnóstico con el drenaje de abscesos y la colocación de sedales^{18, 20, 21}. Resulta interesante conocer que la respuesta clínica se acompaña en muchas ocasiones de la persistencia de los trayectos fistulosos en las técnicas de imágenes, lo que se relaciona con una mayor probabilidad de recidiva²².

En general la secuencia diagnóstica lógica en los pacientes con EPA debe incluir una exploración física dirigida, una rectosigmoidoscopia, una técnica de imagen (RMN y/o eco endoanal) y una exploración bajo anestesia ante la presencia de dolor o fluctuación que impida una correcta exploración o ante el diagnóstico clínico de fístula compleja. La exploración bajo anestesia, junto a una técnica de imagen, deben alcanzar una precisión diagnóstica próxima al 100%^{16, 20}.

Tratamiento de las fístulas perianales

En todo momento debemos considerar globalmente al paciente, conociendo el segmento intestinal afecto, la sintomatología actual, el grado de actividad de la enfermedad y la situación de la EPA. Como normal general, y huyendo del abstencionismo de otras épocas, se debe ser muy conservador, ya que la historia natural de esta enfermedad conduce muchas veces a la curación espontánea de la lesión perianal. Dado que ya se ha especificado el tratamiento de las demás lesiones de la EPA, el resto de la exposición se referirá al tratamiento de las fístulas.

Tratamiento Médico:

Los fármacos eficaces en el tratamiento de la EPA son los antibióticos, la azatioprina, la ciclosporina, el tacrolimus y el infliximab. Los salicilatos y los corticoides no tienen utilidad en el control de la EPA. Además, los corticoides alteran la curación de las fístulas y favorecen la formación de abscesos.

- **Antibióticos:** Su uso se basa en el control de la flora bacteriana, especialmente la anaeróbica, con un papel importante en la sepsis perianal. El Metronidazol (10-20 mg/kg/día) o el Ciprofloxacino (1000 mg/día) o ambos en combinación, durante 6-8 semanas, han conseguido tasas de curación alrededor del 50% en estudios no controlados, si bien la reducción de la dosis o el cese de tratamiento se asocian a recurrencia, no estando exentos de efectos secundarios como el sabor metálico, efecto antabus, glositis o polineuropatía periférica con el metronidazol, o cefaleas y diarrea con el ciprofloxacino²³.

- **Azatioprina/6-Mercaptopurina:** No existen estudios controlados que valoren la eficacia de la azatioprina y de su metabolito, la 6-mercaptopurina, en el tratamiento de la EPA. Un metaanálisis²⁴ aportó como dato secundario un 54% de respuestas (cierre de las fístulas) en los pacientes tratados frente al 21% en los que recibieron placebo, pero ninguno de los estudios analizados se diseñó para valorar la respuesta específica de la EPA a estos fármacos. Probablemente su principal utilidad consista en el mantenimiento de la curación inducida por otros métodos y, como veremos con posterioridad, evitar las reacciones adversas e inmunogenicidad del infliximab.

- **Ciclosporina A (CyA):** Aunque no existen ensayos controlados que evalúen la eficacia de la CyA en la EPA fistulizante, estudios no controlados encuentran una tasa de respuesta

inicial en torno al 80% y una respuesta mantenida del 45-55%, si bien las recidivas son frecuentes al interrumpir el tratamiento ²⁵.

- **Tacrolimus (FK506):** Sólo un estudio controlado ²⁶ ha demostrado el cierre de las fistulas perianales hasta en un 50% de los casos. No está exento de efectos secundarios, especialmente la nefrotoxicidad.

- **Infliximab (IFX):** Anticuerpo monoclonal frente al TNF- α que actúa inhibiendo la respuesta inflamatoria. A dosis de 5 mg/kg intravenosos, repetida a las 2 y 6 semanas, se ha mostrado superior a placebo, tanto en la curación de todas las fistulas (55% frente al 13%) como en la disminución del 50% o más del número de fistulas activas (68% frente al 26%) ²⁷. ²⁸. Otros estudios no controlados aportan cifras de respuestas completas del 25-69% y parciales del 20-50% ²⁸. Es menos efectivo en las fistulas rectovaginales. La tasa de recidivas aumenta hasta alcanzar el 90% al cabo de un año, lo que ha motivado un ensayo (ACCENT II) en el que las respuestas al año, recibiendo dosis de 5 mg/kg cada 8 semanas, alcanzan el 36%, frente al 19% en el grupo placebo, sin aumento de las complicaciones o reacciones adversas ²⁹.

Se sabe que, en un elevado porcentaje de pacientes con respuesta completa, persiste la enfermedad fistulosa cuando se examinan con técnicas de imagen (ecografía o resonancia magnética) ^{22, 30} lo que indica que el IFX puede controlar la respuesta inflamatoria y el drenaje de las fistulas, pero no es capaz de cerrar los trayectos epitelizados.

Otros tratamientos

Estudios no controlados han comunicado resultados dispares con otros fármacos como metotrexate, micofenolato mofetil, talidomida, el CDP571, oxígeno hiperbárico, dietas elementales, nutrición parenteral, etc. no pudiéndose avalar su uso clínico rutinario en el manejo de la EPA.

Tratamiento quirúrgico:

Debe ser individualizado en cada paciente. Sólo un bajo porcentaje de pacientes (10-18%) precisarán una proctectomía para el control de la EPA ³¹. La cirugía debe contemplarse en los pacientes con fistulas simples, bajas interesfinterianas, o en aquellos con fistulas refractarias al tratamiento médico y que resultan muy sintomáticas y limitantes para el enfermo. La cirugía urgente debe reservarse para el control de la sepsis perianal, realizándose una incisión y drenaje del absceso, junto a la colocación de sedal laxo (sólo si se evidencian ambos orificios fistulosos). La presencia de abscesos múltiples o profundos asociados a proctitis severa, condiciona una evolución tórpida que puede obligar a una derivación fecal (ileostomía) para el control de la sepsis perianal ³². Por otra parte, la denominada cirugía puente o para delimitar daños, considerada por algunos autores como paso previo a la cirugía definitiva y consistente en la colocación de sedales laxos para delimitar la fístula, hoy debe ser considerada sólo en casos muy puntuales.

En caso de fistulas perianales bajas (superficial, interesfinteriana o transesfinteriana bajas) la fistulotomía se ha considerado la técnica de elección, pero con tasas de curación variables que oscilan del 8 al 100%, y recidivas entre el 5 y el 89% ^{1, 4}, y con problemas de incontinencia de hasta 21%. La afectación rectal empeora los resultados de la fistulotomía con tasas de éxito inferior al 30% y retrasos en la curación con necesidad de proctectomía del 9 al 29%, por lo que, en estos casos, el sedal laxo es la técnica de elección ^{33, 34}. En las fístulas altas (interesfinteriana o transesfinteriana altas, supraelevadora o extraesfinteriana) la fistulectomía parcial con seton cortante o con colgajo de avance han sido las técnicas más utilizadas si no existe afectación rectal, reservándose la colocación de sedales laxos para los casos con afectación rectal ³⁵⁻³⁷.

Otros tratamientos como la ablación con láser, la inyección de adhesivos de fibrina o de infliximab en los trayectos fistulosos, el factor estimulante de colonias de granulocitos e incluso el trasplante autólogo de células madre, no poseen ensayos clínicos controlados que avalen su uso rutinario.

Tratamiento combinado médico-quirúrgico:

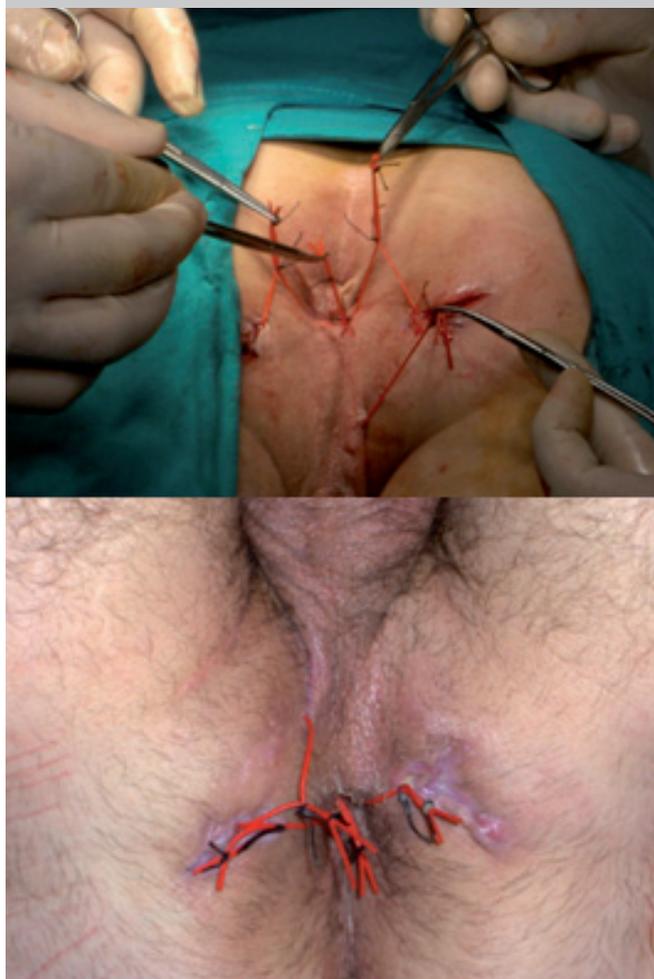
Recientemente Hyder ³⁸ propone un protocolo de actuación basado en la realización de una RMP y una exploración bajo anestesia con la colocación de sedales de drenaje previos al inicio de tratamiento con infliximab. Con este tratamiento consigue buenos resultados y una tasa de infección del 0% pero, a largo plazo, sólo el 18% mantiene la curación por lo que este autor plantea combinar los beneficios del setón en la prevención de la infección, con la terapia de mantenimiento con infliximab.

La Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal de nuestro hospital sigue desde finales de 2005 un protocolo similar al de Hyder y, tras las 3 dosis de inducción con IFX, se completan las 54 semanas de tratamiento con este fármaco. El sedal laxo se mantiene de forma prolongada hasta que, en revisiones periódicas, se confirma el cese del drenaje y el inicio de la cicatrización. Este protocolo se ha llevado a cabo en 23 pacientes (resultados no publicados) evaluados por EPA entre Enero de 2006 y Febrero de 2007. Las fístulas se definieron según los criterios de la AGA en simples y complejas. Se reservó el uso de terapias biológicas, junto con la exploración bajo anestesia, para los casos de fístulas complejas. Se definió como remisión y respuesta al cierre total de todas las fístulas o, del 50% de ellas, respectivamente, en dos revisiones separadas entre sí 4 semanas. El número medio de fístulas fue de 1.94 ± 1 , siendo el 77.8% fístulas complejas y la más frecuente la transesfinteriana alta (50%). La colocación de sedales laxos fue el procedimiento más aplicado (72.2%) con una permanencia media de 18.09 ± 5.0 semanas (Figura 2). Se administraron biológicos en un 84.3%. Tras la aplicación de este protocolo el porcentaje de remisión a los 2 meses fue del 94.2% y a los 6 meses del 81.8% y la media del PDAI pasó a los 6 meses de 10.25 ± 2.5 a 3.92 ± 1.7 ($P=0.002$).

Aunque estos resultados son preliminares, sugieren que el manejo combinado médico-quirúrgico probablemente

sea la forma más eficiente de abordar las lesiones perianales de la enfermedad de Crohn.

Figura II. Tratamiento combinado médico-quirúrgico en paciente con fístula compleja en el momento de la intervención y en el primer mes tras la intervención.



Bibliografía

- McKee RF, Keenan RE: Perianal Crohn's disease-is it all bad news. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 136-141
- Hughes LE: Surgical pathology and management of anorectal Crohn's disease. *J R Soc Med* 1978; 71: 644-651
- Hughes LE: Clinical classification of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1992; 35: 928-932
- Michelassi F, Melis M, Rubin M, Hurst RD. Surgical treatment of anorectal complications in Crohn's disease. *Surgery* 2000; 128: 597-603
- McClane SJ, Rombeau JL: Anorectal Crohn's disease. *Surg Clin North Am* 2001; 81: 169-183
- Armuzzi A, Ahmad T, Ling KL, De Silva A, Cullen S, Van Heel D and cols. Genotype-phenotype analysis of the Crohn's disease susceptibility haplotype on chromosome 5q31. *Gut* 2003; 52: 1133-1139
- Parks AJ, Gordon PH, Hardcastle JD: A classification of fistula-in-ano. *Br J Surg* 1976; 63: 1-12
- Sandborn WJ, Fazio VW, Feagan BG, Hanauer SB: AGA Technical Review on Perianal Crohn's disease. *Gastroenterology* 2003; 125: 1508-1530
- Sweeney JL, Ritchie JK, Nicholls RJ. Anal fissure in Crohn's disease. *Br J Surg* 1988; 75: 56-57
- Allan A, Keighley MRB. Management of perianal Crohn's disease. *World J Surg* 1988; 12: 198-202
- Williamson PR, Hellinger MD, Larach SW, Ferrara A. Twenty-year review of the surgical management of perianal Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1995; 38: 389-392
- Whiterford MH, Kilkenny JII, Buie WD, Cohen J, Orsay C, Dumm G, Perry WB, et al. Practice Parametres for the Treatment of Perianal Abscess and Fistula-in-Ano. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 117-42
- Ozuner G, Hull TL, Cartmill J, Fazio VW. Long-term analysis of the use of transanal rectal advancement flaps for complicated anorectal/vaginal fistulas. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 10-14
- Hull TL, Fazio VW. Surgical approaches to low anovaginal fistula in Crohn's disease. *Am J Surg* 1997; 173: 95-98
- Irvine EJ. Usual therapy improves perianal Crohn's disease as measured by a new disease activity index. McMaster IBD Study Group. *J Clin Gastroenterol* 1995; 20: 27-32
- Borley NR, Mortensen NJ, Jewell DP. MRI scanning in perianal Crohn's disease: an important diagnostic adjunct. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5: 231-233
- Horsthuis K, Lavini Mphil C, Stoker J. MRI in Crohn's disease. *J Magn Reson Imaging*. 2005; 22: 1-12
- Orsoni P, Barthet M, Portier F, Panuel M, DesjeuxA, Grimaud JC: Prospective comparison of endosonography, magnetic resonance imaging and surgical findings in anorectal fistula and abscess complicating Crohn's disease. *Br J Surg* 1999; 86: 1093-1094.
- Van Bodegraven AA, Sloots CE, Felt-Bersma RJ, Meuwissen SG: Endosonographic evidence of persistence of Crohn's disease-associated fistulas after infliximab treatment, irrespective of clinical response. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 39-45
- Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, Norton ID, Boardman LA, Devine RM, Wolff BG, Young-Fadok TM, Diehl NN, Pemberton JH, Sandborn WJ. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology* 2001; 121: 1064-1072
- Beets-Tan RG, Beets GL, van der Hoop AG, Kessels AG, Vliegen RF, Baeten CG, van Engelshoven JM. Preoperative MR imaging of anal fistulas: does it really help the surgeon? *Radiology* 2001; 218: 75-84
- Loftus EV. Imaging and therapy for perianal Crohn's disease: On the right track? *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 89-90
- Solomon MJ, McLeod RS, O'Connor BI, Steinhart AH, Greenberg GR, Cohen Z. Combination ciprofloxacin and metronidazole in severe perianal Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 1993; 7: 571-573
- Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132-142
- Cat H, Sophani I, Lemann M, Modigliani R, Solue JC: Cyclosporin treatment of anal and perianal lesions associated with Crohn's disease. *Turk J Gastroenterol* 2003; 14: 121-127
- Sandborn WJ, Present DH, Isaacs KL, Wolf DC, Greenberg E,

- Hanauer SB, Feagan BG, Mayer L, Johnson T, Galanko J, Martin C, Sandler RS. Tacrolimus for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease: a randomized, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2003; 125: 380-388.
27. Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezaand RA, Podolsky DK, Sands BE, Braakman T, DeWoody KL, Schaible TF, van Deventer SJ. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 1398-1405
 28. Ricart E, Panaccione R, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Infliximab for Crohn's disease in clinical practice at the Mayo Clinic: the first 100 patients. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 722-729
 29. Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, Kamm MA, Korzenik JR, Lashner BA, Onken JE, Rachmilewitz D, Rutgeerts P, Wild G, Wolf DC, Marsters PA, Travers SB, Blank MA, van Deventer SJ: Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 876-885
 30. de la Portilla F, León-Jiménez E, Cisneros N, Rada R, Flikier B, Vega J y Hugo Maldonado V: Utilidad de la ecografía anorrectal en el Crohn perianal y su concordancia con la clínica. *Rev Esp Enf Dig* 2006; 98: 747-754
 31. Galandiuk S, Kimberling J, Al-Mishlab TG, Stromberg AJ. Perianal Crohn disease: predictors of need for permanent diversion. *Ann Surg* 2005; 241: 796-801
 32. Yamamoto T, Allan RN, Keighley MR. Effect of fecal diversion alone on perianal Crohn's disease. *World J Surg* 2000; 24: 1258-1262
 33. Scott HJ, Northover JM. Evaluation of surgery for perianal Crohn's fistulas. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 1039-1043
 34. Fuhrman GM, Larach SW. Experience with perirectal fistulas in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 1989; 32: 847-848
 35. Sonoda T, Hull T, Piedmonte MR, Fazio VW. Outcomes of primary repair of anorrectal and rectovaginal fistulas using the endorectal advancement flap. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1622-1628
 36. Mizrahi N, Wexner SD, Zmora O, Da Silva G, Efron J, Weiss EG y col. Endorectal advancement flap: are there predictors of failure? *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1616-162
 37. Schwartz DA, Pemberton JH, Sandborn WJ. Diagnosis and treatment of perianal fistulas in Crohn disease. *Ann Intern Med* 2001; 135: 906-918
 38. Hyder SA, Travis SP, Jewell DP, McC Mortensen NJ, George BD. Fistulating anal Crohn's disease: results of combined surgical and infliximab treatment. *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 1837-41

TEMA 11. FERTILIDAD, EMBARAZO Y LACTANCIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

Eva Iglesias Flores, Luis Vida Pérez

Unidad de Aparato Digestivo. Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

Genética y herencia

En la génesis de la EII existe un componente genético individual sobre el que actuarán factores ambientales no bien conocidos, necesarios para la aparición de la enfermedad. Un complejo patrón de herencia poligénica no mendeliana es probablemente responsable, en gran medida, del desarrollo de la EII. Estudios epidemiológicos ponen de manifiesto que el factor de riesgo más importante para padecer una EII, especialmente en el caso de la enfermedad de Crohn (EC) es la historia familiar. Los estudios en gemelos también lo confirman; en el caso de la EC, la tasa de concordancia en gemelos monocigotos es casi del 50%¹. Los futuros padres deben conocer que, aunque no es una enfermedad "hereditaria" en sentido estricto, cuando uno de ellos tiene una EII es más probable que su hijo la padezca: en el caso de que el progenitor tenga una EC, el riesgo de tener un hijo con EII es del 5%, cifra que desciende al 1.6% en el caso de la CU y, si ambos padres tienen una EII, el riesgo es del 15-30%².

Fertilidad

La infertilidad se define como una capacidad disminuida o una incapacidad de concebir y tener descendencia. También como el fracaso de concebir tras un año de relaciones sexuales regulares sin anticonceptivos. Se considera que, tanto los varones como las mujeres con una EII, tienen la misma fertilidad que la población general³, aunque en algunas situaciones puede estar disminuida. Como resulta lógico, durante los periodos de actividad de la enfermedad, la fertilidad "se reduce", en gran medida por disminución de la libido y por decisión del paciente.

La calidad del semen es un indicador sustitutivo de la fertilidad. En una serie de casos se ha constatado una tasa de oligospermia del 46 % y una disminución de la motilidad espermatozoidea en varones con EC⁴. Las anomalías en la calidad del semen en la EC se han asociado con la actividad

de la enfermedad, un estado nutricional deficitario y las deficiencias de Zinc⁴⁻⁶, lo que sugiere que, para la salud del espermatozoide y, por ende, de la concepción, el paciente debe encontrarse en remisión, y con buen estado nutricional. Por ello, resulta beneficioso continuar con la medicación durante la concepción, siempre que la propia medicación no influya en la fertilidad o el embarazo. Las situaciones concretas en las que puede aparecer disminución de la fertilidad son:

1. Mujeres con EC, especialmente ileal o ileocólica, en las que el proceso inflamatorio afecte al aparato reproductor (habitualmente ovario o trompa del lado derecho, por proximidad del íleon terminal), o con enfermedad perianal suficientemente grave como para interferir con las relaciones sexuales.

2. Varones en tratamiento con sulfasalazina. Este fármaco produce alteración en el semen (oligo-astenospermia, además de cambios morfológicos de los espermatozoides) en el 60-80% de los pacientes. Su efecto es reversible y desaparece tras unos 2 meses de la retirada del fármaco. La utilización de los nuevos salicilatos (mesalazina en sus diferentes formulaciones) carece de este efecto adverso. Recientemente se ha observado que el infliximab produce ciertas alteraciones en la calidad del semen de los varones tras la infusión, pero desconocemos si tiene implicaciones en su fertilidad⁷. Ninguno de los fármacos empleados en el tratamiento de la EII tiene efectos negativos sobre la fertilidad femenina, incluidos los salicilatos.

3. Infertilidad tras cirugía. En el caso de la mujer, es especialmente relevante la disminución de la fertilidad observada tras la colectomía total con formación de reservorio. Datos recientes muestran que, tras esta cirugía, la tasa de fertilidad en la mujer puede descender hasta en un 80%^{8,9}. Teóricamente, es posible que cualquier intervención comporte la formación de adherencias que puedan interferir en la función tubárica y provocar por tanto infertilidad. En el caso del varón, tras la cirugía pélvica pueden aparecer alteraciones tanto en

la erección como en la eyaculación, debido a lesión de los nervios pudendos.

Embarazo

Previo al embarazo: consideraciones del tratamiento

Con la paciente en remisión, una vez que la pareja decide tener hijos, es imprescindible retirar aquellos fármacos con potencial teratogénico. Se retirará 6 meses antes el metotrexato y, aunque con menor riesgo, el metronidazol y el ciprofloxacino también se suspenderán desde 3-6 meses antes. Si es el varón el afecto de la EII también es necesario suspender entre 3 y 6 meses antes el tratamiento con metotrexato. En el caso de la azatioprina los datos son escasos y en cierta medida contradictorios. Si bien algunas series cortas sugieren que su toma por el varón en el momento de la concepción podría tener cierto potencial teratogénico, no se confirma en la serie más larga publicada¹⁰. En cuanto al infliximab, un estudio reciente, con muy pocos pacientes, sugiere que su administración podría afectar la calidad del semen (movilidad y forma de los espermatozoides) pero los datos son todavía limitados y parece que es seguro y no sería necesario suspenderlo en aquellas situaciones en las que su indicación ha sido firme, no habiéndose demostrado su potencial teratogénico¹¹.

Influencia del embarazo sobre la EII

El curso de la EII, tanto en el caso de la CU como en la EC, se correlaciona directa y estrechamente con la actividad de aquella en el momento de la concepción. En general, la probabilidad de que se agudice una EII en mujeres durante el embarazo es la misma que en las no embarazadas. Nielsen y cols. encontraron una tasa de exacerbación de la CU del 34% al año durante el embarazo en embarazadas, frente al 32% en no embarazadas¹². Algo similar se ha observado en mujeres con EC¹³.

Influencia de la EII sobre el embarazo

Aunque la impresión general, basada en varios estudios poblacionales, ha sido que la EII no suponía un incremento significativo del riesgo de problemas materno-fetales durante la gestación (aborto espontáneo, feto nacido muerto o malformaciones) algunos datos recientes lo ponen en entredicho¹⁴. Así, un amplio estudio sueco demostró un aumento en la tasa de partos pretérmino y recién nacidos de bajo peso en gestantes con EII, si bien no evidenció incremento en la tasa de malformaciones ni de recién nacidos muertos¹⁵. Un reciente metanálisis de los trabajos más importantes publicados viene a confirmar estos datos, evidenciando un aumento en las tasas de partos pretérmino y recién nacidos de bajo peso e incluso sugiere cierto incremento en el riesgo de malformaciones¹⁵. Es muy probable que sólo sea así en pacientes con enfermedad activa y mal controlada durante la gestación, lo

que recalca la importancia de planificar el embarazo en estas mujeres y tratar de forma rápida y adecuada los brotes, ya que es mucho más peligroso para el feto la enfermedad mal controlada que los posibles efectos secundarios de los tratamientos.

Tratamiento farmacológico

La actividad de la enfermedad es más peligrosa para el feto que los tratamientos utilizados, muchos de los cuales pasan la barrera placentaria y acceden al embrión/feto (**tablas 1 y 2**). La vía tópica implica menor absorción de los fármacos, lo que minimizará los riesgos y puede ser empleada con seguridad, estando contraindicada en caso de amenaza de aborto o parto prematuro. Los fármacos a considerar son:

Salicilatos: existen dos tipos esenciales:

Salazopirina: la gran experiencia acumulada de más de 50 años establece su seguridad durante la gestación. Es importante insistir en que las embarazadas en tratamiento con salazopirina deben tomar 2 mg/día de ácido fólico para evitar su déficit, consecuencia de la inhibición competitiva de la folato-conjugasa, lo que puede impedir el adecuado desarrollo del tubo neural fetal.

Mesalazina: es también segura durante el embarazo¹⁶. En todos los estudios presentados sólo se ha comunicado un único caso de nefritis intersticial en el recién nacido de una madre tratada con mesalazina¹⁷.

Corticoides: los riesgos del uso de corticoides durante el embarazo son pequeños. La experiencia acumulada, tanto en mujeres con EII como en otras muchas enfermedades en las que se necesita el uso de esteroides, demuestra que son seguros durante la gestación¹⁸. Atravesan la barrera placentaria, pero la concentración que alcanzan en sangre fetal varía mucho según el corticoide empleado¹⁹. Con la prednisona, la concentración fetal sólo será un 10% de la alcanzada en la madre, lo que impide el desarrollo de insuficiencia suprarrenal en el recién nacido. Otro aspecto diferente, pero muy importante, son los efectos secundarios generales de los esteroides y especialmente algunos más frecuentes durante el embarazo. Así, la madre que siga tratamiento con estos fármacos, deberá ser controlada de forma más estrecha de lo habitual para detectar la aparición de hipertensión arterial y diabetes gestacional.

Antibióticos los más empleados son el Metronidazol y el Ciprofloxacino: Metronidazol: aunque se han publicado casos aislados de malformaciones fetales con este fármaco utilizado el primer trimestre del embarazo, 2 amplios metanálisis en embarazadas, e incluso un estudio prospectivo, no han encontrado relación entre su uso y la aparición de defectos en el feto²⁰⁻²². Estos datos provienen básicamente de trabajos en los que el fármaco se emplea para tratar candidiasis vaginales en la gestación y por tanto se refieren a su uso durante cortos periodos de tiempo. Los datos sobre su utilización más prolongada, si bien no demuestran efectos adversos relevantes en el feto, son muy limitados, Por lo tanto, se considera

Tabla I. Categorías de la Food and Drug Administration (FDA) para el uso de fármacos durante el embarazo

Categoría FDA	Definición
A	Estudios controlados en hombres y mujeres no han demostrado riesgos durante el primer trimestre y la posibilidad de efectos nocivos para el feto es remota.
B	Ninguno de los estudios animales ha demostrado un riesgo para el feto, pero no se dispone de estudios controlados en mujeres embarazadas, o los estudios animales han demostrado un efecto adverso que no se ha podido confirmar en los estudios controlados en mujeres durante el primer trimestre del embarazo.
C	No se han efectuado estudios controlados en humanos y los estudios animales han demostrado acontecimientos adversos, o no se dispone de estudios en humanos o animales; administración en caso de que los posibles beneficios superen los posibles riesgos.
D	Se dispone de indicios positivos de riesgo fetal, pero los beneficios pueden superar el riesgo, en caso de enfermedad grave o con riesgo de muerte.
X	Los estudios animales o en humanos han demostrado anomalías fetales; contraindicación del fármaco.

seguro su empleo en tandas cortas durante el embarazo.

Ciprofloxacino: basado en la evidencia disponible, se considera que su uso durante períodos cortos y fuera del primer trimestre no implica un incremento del riesgo de malformaciones fetales. No obstante, teóricamente, tiene capacidad potencial de interferir con la formación del esqueleto fetal y se ha observado un aumento en la tasa de abortos terapéuticos²³.

Inmunomoduladores: debemos considerar los siguientes:

Azatioprina y mercaptopurina: su utilización ha sido controvertida en la gestación durante mucho tiempo. Este “miedo” procede de estudios en animales que demuestran efectos teratogénicos. Esto, junto con la conocida variación interindividual de su metabolismo, eficacia y efectos secundarios, sugiere que los datos no son extrapolables al ser humano. Además, aunque la azatioprina atraviesa la placenta, el hígado fetal carece de las enzimas necesarias para la formación de los metabolitos activos. Hay amplia experiencia con el uso de estos fármacos en gestantes, en caso del trasplante, enfermedades reumáticas y también en la EII, que nos muestra su seguridad utilizados antes y durante el embarazo¹⁰. Con todas estas premisas, si una paciente en tratamiento con azatioprina o mercaptopurina se queda embarazada, no debemos aconsejar su retirada.

Metotrexato: su utilización está absolutamente contraindicada durante y antes del embarazo. Tanto los datos proce-

denes de estudios animales, como los casos publicados en humanos, demuestran su poder altamente teratogénico (especialmente alteraciones en el desarrollo del tubo neural por su inhibición de la dihidrofolato reductasa) y abortivo²⁴. Las pacientes que lo toman deben adoptar medidas de anticoncepción eficaz.

Ciclosporina: si bien disponemos de escasa información sobre su empleo en el embarazo, parece un fármaco relativamente seguro y de hecho no está formalmente contraindicado. Dado su mecanismo de acción, teóricamente, su potencial lesivo sobre el feto debería ser menor que el de otros inmunomoduladores y, de hecho, en pacientes con otras patologías y en los casos con EII en los que se ha utilizado parece bastante segura^{25,26}.

Terapias Biológicas:

Infliximab: Recientemente se han publicado dos trabajos de especial relevancia; el primero de ellos incluye 146 gestantes de las que 131 tuvieron exposición directa a infliximab durante o inmediatamente antes y no se observó ningún incremento en los problemas maternofetales en estas pacientes²⁷. El segundo trabajo analiza el tratamiento con infliximab en 10 mujeres que lo reciben durante la gestación y no se produjo ninguna malformación fetal, aunque sí 1 caso de bajo peso al nacer y 3 partos prematuros, quizá explicables por actividad de la EC²⁸. Además de estos dos trabajos, hay también otros datos relevantes. Así, la base TREAT (registro de efectos secundarios de IFX) incluye 66 embarazos, 36 de los cuales tuvieron exposición previa a infliximab, sin encontrar

Tabla II. Fármacos utilizados en el tratamiento de la EII

Fármaco	Categoría FDA	Recomendaciones para el embarazo	Lactancia
Adalimumab	B	Datos humanos limitados escaso riesgo	Ausencia de datos en humanos: probablemente compatible
Alendronato	C	Datos humanos limitados: datos animales sugieren riesgo.	Ausencia de datos en humanos: probablemente compatible
Azatioprina/ 6-mercaptopurina	D	Datos en EII, bibliografía de trasplante sugiere escaso riesgo	Ausencia de datos en humanos: posible toxicidad
Balsalazida	B	Escaso riesgo	Ausencia de datos en humanos: posible diarrea
Budesonida	C	Datos con fármaco inhalado dieron escaso riesgo. Ausencia de datos en humanos para fármaco oral	Ausencia de datos en humanos
Ciprofloxacino	C	Evitar: posible toxicidad para cartílago	Datos humanos limitados: probablemente compatible
Corticosteroides	C	Escaso riesgo: posible riesgo reducido de hendidura palatal, Insuficiencia suprarrenal, rotura prematura de membranas	Compatible
Ciclosporina	C	Escaso riesgo	Datos humanos limitados: posible toxicidad
Infliximab	B	Escaso riesgo: datos humanos limitados	Datos humanos limitados: probablemente compatible
Mesalazina	E	Escaso riesgo	Datos humanos limitados: posible diarrea
Metotrexato	X	Contraindicado: teratogénico	Contraindicado
Metronidazol	B	Eficacia limitada en EII; debe evitarse en el primer trimestre	Datos humanos limitados: posible toxicidad
Rifaximina	C	teratógeno animal. Ausencia de datos en humanos	Seguridad desconocida
Sulfasalazina	B	Escaso riesgo. Dar folatos 2 mg al día	Datos humanos limitados: posible diarrea
Tacrolimus	C	Escaso riesgo	Datos humanos limitados: posible toxicidad
Talidomida	X	Contraindicado: teratogénico	Ausencia de datos en humanos: posible toxicidad

diferencias en las pacientes tratadas y no tratadas con dicho fármaco²⁹. Con todos estos datos debemos concluir que en aquellas pacientes en las que es necesario su uso, bien para inducir la remisión, bien para mantenerla, puede utilizarse. No obstante, una vez más debemos informar adecuadamente a la paciente sobre las alternativas, si las hay, y sobre sus ries-

gos.

Adalimumab: Disponemos de escasa información sobre el uso de otras terapias biológicas en gestantes. En los dos casos publicados de mujeres con EII embarazadas con EII tratadas con adalimumab, no se produjeron problemas ma-

terno-fetales^{30,31}.

Antidiarreicos y Espasmolíticos: La utilización de fibra es segura durante el embarazo. Sin embargo, los datos disponibles sobre otros fármacos empleados muy habitualmente son más limitados. Mientras la loperamida y la codeína parecen seguros, el difenoxilato, los anticolinérgicos y los antiespasmódicos se han relacionado con malformaciones fetales en embarazadas que los tomaban durante el primer trimestre, por lo que deben ser evitados. Por tanto, se aconseja restringir el uso de antidiarreicos a aquellos casos de diarrea incontrolable mediante dieta y administración de suplementos de fibra. Utilizaremos preferentemente loperamida evitando el resto, especialmente en el primer trimestre³².

Lactancia y EII

La lactancia materna es, en general, muy recomendable para la madre y su hijo. No obstante, en cada caso concreto, en función de los fármacos que tome la paciente y de la posibilidad de retirarlos o no, se permitirá la lactancia materna o se recomendará la lactancia artificial. La mayoría de los fármacos que se utilizan en la EII pasan a la leche materna en mayor o menor medida, por lo que debemos conocer cuáles son seguros para el niño. En algunos está claramente establecido su potencial dañino para el lactante pero, en otros no. Las recomendaciones que expresamos a continuación se basan más en opiniones de expertos y en las recomendaciones de la FDA que en evidencias científicas firmes. Podemos emplear con seguridad durante la lactancia los salicilatos y los corticoides. En este último caso es recomendable distanciar al menos 4 horas la toma del medicamento por parte de la madre de la toma del bebé para minimizar sus riesgos. Es aconsejable además el empleo de prednisona. El resto de medicamentos, tanto antidiarreicos, antibióticos, (metronidazol y ciprofloxacino), ciclosporina, tacrolimus y, por supuesto, el metrotexato están contraindicados.

En algunos casos está demostrado que son dañinos para el niño (es el caso del metotrexato y del ciprofloxacino) y en otros no disponemos de evidencia sobre su seguridad. Mención especial merece la azatioprina. Probablemente es segura pero no está totalmente demostrado y sabemos que algunos de los metabolitos activos se excretan en la leche materna³³. Por ello, en las pacientes en tratamiento con azatioprina, parece más razonable recomendar la lactancia artificial que suspender el fármaco para evitar riesgos innecesarios para la madre y el niño. No disponemos de datos sobre la seguridad de infliximab en la lactancia. Aunque es probable que no ocasione problemas al niño (su absorción oral será limitada), quizá debamos recomendar la lactancia artificial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Orholm M, Binder V, Sorensen TI, Rasmussen LP, kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nation wide studv. *Scand J Gastroenterol* 2000; 35:

1075-1081

2. Orholm M, Fonager K, Sorensen TI. Risk of ulcerative colitis and Crohn's disease among offspring of patients with chronic inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3236-3238
3. Hudson M, Flett G, Sinclair TS, Brunt PW, Templeton A, Mowat NA: Fertility and pregnancy in inflammatory bowel disease. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 58: 229-327
4. Farthing MJ, Dawson AM. Impaired semen quality in Crohn's disease drugs, ill health, or undernutrition? *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 57-60
5. Karbach U, Ewe K, Schramm P. Quality of semen in patients with Crohn's disease. *Z gastroenterol* 1982; 20: 314-320
6. El-Tawail AM. Zinc deficiency in men with Crohn's disease may contribute to poor sperm function and male infertility. *Andrologia* 2003; 35: 337-341
7. Mahadevan U, Terdiman JP, Aron J, Jacobsohn S, Turek P. Infliximab and semen quality in men with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 395-399
8. Ording Olsen K, Juul S, Berndtsson I, Oresland T, Laurberg S. Ulcerative Colitis: Female Fecundity Before Diagnosis, During Disease, and After Surgery Compared with a Population. *Gastroenterology* 2002; 122: 15-19
9. Mortier PE, Gambiez L, Karoui M, Cortot A, Paris JC, Quandalle P, Colombel JF. Colectomy with ileorectal anastomosis preserves female fertility in ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin Biol* 2006; 30: 594-597
10. Francella A, Dyan A, Bodian C, Rubin P, Chapman M, POresent DH: The safety of 6-mercaptopurine for childbearing patients with inflammatory bowel disease: A retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 124 :9-17
11. Treacy G. Using an analogous monoclonal antibody to evaluate the reproductive and chronic toxicity potential for a humanized anti-TNF- α monoclonal antibody. *Hum Exp Toxicol.* 2000; 19: 226-228
12. Nielsen OH, Andreasson B, Bondesen S, Jarnum S. Pregnancy in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1983; 18: 735-742
13. Nielsen OH, Andreasson B, Bondensen S, et al. Pregnancy in Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol.* 1984; 19: 724-732
14. Cornish JA, Tan EK, Teare J, Teoh TG, Rai R, Clark SK, Tekkis PP: A meta-analysis on the influence of inflammatory bowel disease on pregnancy. *Gut* 2007; 56: 830-837
15. Norgard B, Fonager K, Sorensen HT, Olsen J. Birth outcomes of women with ulcerative colitis: a nationwide Danish cohort study. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3165-3170
16. Marteau P, Tennenbaum R, Elefant E, et al. Foetal outcome in women with inflammatory bowel disease treated during pregnancy with oral mesalazine microgranules. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:1101-1108
17. Diav-Citrin O, Park YH, Veerasantharam G, et al. The safety of mesalamine in human pregnancy: A prospective controlled cohort study. *Gastroenterology.* 1998; 114: 23-28
18. Mogadam M, Korelitz BI, Ahmed SW, et al. The course of inflammatory bowel disease during pregnancy and postpartum. *Am J Gastroenterol* 1981; 75: 265-269
19. Beitins, IZ, Bayard, F, Ances, IG, et al. The transplacental passage of prednisone and prednisolone in pregnancy near term. *J Pediatr* 1972; 81: 936-945
20. Burtin P, Taddio A, Ariburnu O, Einarson TR, Koren G. Safety of metronidazol in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obster Gynecol* 1995; 172: 525-529

21. Caro-Paton T, Carvajal A, Martin de Diego I, Martin-Arias LH, Alvarez Requejo A. Is metronidazole teratogenic? A meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol* 1997; 44: 179-83
22. Diav-Citrin O, Shechtman S, Gotteiner T, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after gestational exposure to metronidazole: a prospective controlled cohort study. *Teratology* 2001; 63: 186-192
23. Berkovitch M, Pastuszak A, Gazarian M, Lewis M, Koren G: Safety of the new quinolones in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 535-538
24. Goldenberg M, Bider D, Admon D, et al. Methotrexate therapy for tubal pregnancy. *Hum Reprod* 1993; 8: 660-666
25. Armenti VT, Ahlswede KM, Ahlswede BA, et al. National Transplantation Pregnancy Registry- Outcomes of 154 pregnancies in cyclosporine-treated female kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994; 57: 502-506
26. Katz JA, Pore G. Inflammatory bowel disease and pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2001; 7: 146-157
27. Marion JF, Rubin PH, Lichtiger S, et al. Cyclosporine is safe for severe colitis complicating pregnancy [abstract]. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1975
28. Katz JA, Antoni C, Keenan GF et al.: Outcome of pregnancy in women receiving infliximab for the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 2385-2392
29. Mahadevan U, Kane S, Sandborn WJ, Cohen RD, Hanson K, Terdiman JP, Binion DG. Intentional infliximab use during pregnancy for induction or maintenance of remission in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005 Mar 15; 21: 733-738
30. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, Pritchard ML, Sandborn WJ. Serious infections and mortality in association with infliximab and other therapies for Crohn's Disease: TREAT™ registry. *J Clin Gastroenterol*. 2006; 4: 621-630
31. Coburn LA, Wise PE, Schwartz DA. The Successful Use of Adalimumab to Treat Active Crohn's Disease of an Ileoanal Pouch During Pregnancy. *Dig Dis Sci*; 2006; 51: 2045-2047
32. Mishkin DS, Van Deirse W, Becker JM, et al. Successful use of adalimumab (humira) for Crohn's disease in pregnancy. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 827-828
33. Einarson A, Mastroiacovo P, et al. Prospective controlled multicenter study of loperamide in pregnancy. *Can J Gastroenterol*. 2000;14: 185-187.
34. Mahadevan U. Fertility and pregnancy in the patient with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2006; 55: 1198-2006.

TEMA 12. MANIFESTACIONES EXTRAIESTINALES DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

*Luisa Castro Laria, **Francisco Candil del Olmo

*Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

**Atención Primaria. Centro de Salud El Greco. Distrito Sanitario Sevilla.

Introducción y etiopatogenia

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad crónica, asociada (20-40%) a diversas manifestaciones extraintestinales (MEI). Los mecanismos implicados en la patogénesis de estas manifestaciones no están aún claros, pudiendo corresponder a una extensión extraintestinal del agente causal de la EII, a procesos independientes que coinciden en el tiempo y en el mismo individuo o quizás a consecuencias derivadas de la propia enfermedad intestinal.

En relación a su patogénesis, se ha observado la presencia de un número importante de factores genéticos. Un estudio que incluyó 54 familias en las cuales un padre y al menos un hijo tenían enfermedad inflamatoria intestinal, detectó una concordancia de las MEI en alrededor del 70% de las parejas de familiares¹. Se ha estudiado la asociación de la EII con el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), observándose que la CU se asocia con HLA-DR2, especialmente en la población japonesa. De igual forma, las manifestaciones extraintestinales en la EC se observan más comúnmente en pacientes con HLA-A2, HLA-DR1 y HLA-DQw5 y los fenotipos DRB1-0103 (DR103), B27, y B58 de HLA en CU suelen relacionarse a las MEI que afectan a las articulaciones, la piel, y los ojos²⁻⁴. Los sujetos que presentan CU y que expresan el haplotipo HLA-B8/DR3 presentan un aumento del riesgo de presentar una colangitis esclerosante primaria y el polimorfismo 1031C TNF α se asocia a la presencia de eritema nodoso en el curso de la EII^{5,6}. Finalmente, se ha observado que la proteína epitelial cólica y la isoforma 5 de la tropomiosina humana (hTM5) no sólo se expresan en el colon, sino también en las vías biliares, en la piel, ojos y articulaciones, por lo que existe la fundada sospecha de que la hTM5 pueda jugar un papel importante dentro de las MEI de la EII, habiéndose encontrado un aumento progresivo de la concentración de dicho antígeno desde el ciego hasta el recto, lo que podría correlacionarse con la forma habitual de extensión en el colon de la CU^{7,8}.

La patogénesis de estas patologías puede estar mediada por la expansión sistémica de linfocitos T (CD4+

ó CD8+) estimulados a nivel intestinal que circularían libremente y se distribuirían en puntos efectores extraintestinales, en individuos genéticamente predispuestos, pudiendo ser el origen de una reacción inflamatoria tisular mediada por citoquinas.

Las MEI asociadas de la EEI, pueden clasificarse de varias formas: a) de acuerdo a su relación con la actividad de la EII (Tabla I) o b) organizando las complicaciones por patologías (Tabla II).

Manifestaciones osteoarticulares

Artritis periféricas: constituyen la más común de las manifestaciones sistémicas de la EII, ocasionan escasa o nula destrucción articular y las pruebas para el factor reumatoide, anticuerpos antinucleares y fenómeno LE son negativos. Aparecen entre un 5%-10% en CU y un 10%-20% en EC como una respuesta inmune mediada por las células T frente a antígenos y productos de degradación bacterianos procedentes del intestino y su incidencia disminuye perceptiblemente después de la resección ileocecal^{9,10}. Por lo general presentan un inicio brusco en las grandes articulaciones de las extremidades inferiores, pudiendo ser monoarticular o poliarticulares, migratorias y asimétricas. Las articulaciones más afectadas son las rodillas siguiéndoles, con menor frecuencia, caderas, tobillos, muñecas y codos. La afectación de las articulaciones pequeñas de las manos y pies es menos frecuente. Si existe derrame articular, es estéril y de características inflamatorias. Las artritis periféricas se subclasifican en dos tipos distintos: TIPO 1 (pauciarticular): se asocia a HLA-DRB1-0103, HLA-B27 y HLA-B35, afecta a menos de 5 articulaciones, ocasionando crisis agudas autolimitadas (< 10 semanas) y siguen un curso paralelo a la EII y se asocia a otras MEI. El TIPO 2 (poliarticular): se asocia a HLA-B44 y al gen A clase I del CMH, afecta a 5 articulaciones o más, persiste durante meses o años, sigue un curso independiente de

Tabla I. Manifestaciones extraintestinales de la EII**Relacionadas con la actividad**

Artritis Periférica
Eritema Nodoso
Episcleritis

Habitualmente relacionadas con la actividad

Pyoderma Gangrenoso
Uveitis anterior

No relacionados con la actividad

Sacroileitis
Espondilitis Anquilosante
Colangitis Esclerosante Primaria

Poco habituales

Pericarditis
Síndrome de Sweet
Amiloidosis

la EII y se puede asociar a uveítis, pero no a otras MEI ¹⁰⁻¹².

El diagnóstico es clínico. La artritis periférica tipo 1 puede mejorar con el tratamiento de la EII subyacente, mientras que la tipo 2 requiere AINE clásicos, que deben evitarse si se puede, dado que pueden reactivar una EII quiescente, mientras que los inhibidores de la COX 2 pueden tener un papel en estos pacientes ^{13,14}. También puede resultar eficaz la sulfasalazina y, en ocasiones, hay que recurrir a las inyecciones intraarticulares de esteroides (si son pocas las articulaciones afectadas) o incluso al metotrexato.

Artropatía axial: es menos frecuente que la periférica, no se asocia con la actividad de la EII, predomina en varones y se presenta entre el 5 y el 25% de los pacientes, diagnosticándose sobre todo mediante la resonancia nuclear magnética (RNM) ¹⁵. Dentro de la artropatía axial cabe diferenciar la espondilitis anquilosante y la sacroileitis aislada.

Espondilitis anquilosante: su frecuencia se eleva entre un 5-10% de pacientes, con positividad para HLA-B27 en un 50-70% de ellos, siendo una asociación mucho más débil que en los casos de espondilitis anquilosante idiopáticos¹⁶. Afecta a la columna vertebral provocando una anquilosis progresiva con dolor lumbosacro, rigidez matutina y exacerbaciones tras periodos de quietud. Los síntomas no se correlacionan con la actividad de la EII. No existe un tratamiento específico, teniendo una especial importancia la terapia física para mantener la movilidad de la columna. Los corticoides intraarticulares, en casos severos, pueden ser una alternativa terapéutica. El metotrexato debe ser el tratamiento de elección en casos no respondedores a los AINES clásicos. La terapia anti-TNF α (infliximab y etanercept) deben reservarse para casos severos ^{17,18}.

Sacroileitis aislada: suele cursar asintomática aunque. Su incidencia varía del 18 al 52%, dependiendo del medio radiológico utilizado (Rx simple, TAC o RNM), no estando asociada al HLA B27 ¹².

Osteoporosis: se observa en un 18-42% de los pacientes, dependiendo de la serie estudiada. El riesgo relativo de fracturas es un 40% mayor que cuando se compara con la población en general y su incidencia aumenta de manera exponencial con la edad del paciente¹⁹. El diagnóstico se realiza a través de la densitometría ósea. La patogenia de la osteoporosis en la EII es multifactorial: factores genéticos, dosis esteroideas acumulativas, hipogonadismo femenino inducido por EII, malabsorción de calcio y de vitamina D, índice de la masa corporal bajo y elevación de citoquinas proinflamatorias ²⁰. La prevención de la osteoporosis consiste en la administración de calcio y vitamina D ^{21,22}. La utilización de antirreabsortivos (bifosfonatos) quedará reservada para los casos en los que se haya observado una fractura previa.

Manifestaciones mucocutáneas

Eritema nodoso: es la MEI más común en la EII (hasta el 20%) suele tener un curso paralelo al de la actividad de la enfermedad, parece ser más frecuente en la EC ^{23,24}. Tiene un pico de mayor incidencia entre los 20-30 años y una relación 6:1 a favor de las mujeres ²⁵. Se caracteriza por la súbita aparición de nódulos cutáneos eritematosos, de pocos centímetros, que suelen ser bilaterales, simétricos y múltiples, calientes y dolorosos a la presión, más frecuentes en las piernas y aunque generalmente responden al tratamiento del brote de la EII, en ocasiones requieren ser tratados con ciclosporina o IFX ^{2, 6, 26}

Pioderma gangrenoso: aparece entre el 1 y el 5% de los pacientes, es más común en la CU, con un pico entre los 20 y 50 años ^{26,27}. Puede aparecer durante o después de un brote de la EII, teniendo un curso independiente en el 50% de los casos. De las cuatro variantes de Hipoderma (ulcerativa, pustular, bullosa y vegetativa) las dos primeras se asocian con más frecuencia a la EII. Es más frecuente en extremidades inferiores. Su histología tiende a parecerse a la de un absceso. Los casos sin respuesta al tratamiento estándar suelen responder a terapia anti-TNF α .

Úlceras orales: son muy comunes en la EC, pudiendo aparecer hasta en el 30% de los pacientes, presentando el aspecto de una lesión aftosa en la mucosa oral, y encontrándose su actividad ligada al brote de la EII. Se han descrito aftas rebeldes incluso al tratamiento inmunomodulador con metotrexato que han respondido al IFX ^{28,29}.

Dermatitis neutrofilica febril (síndrome de sweet): es poco frecuente y se caracteriza por la presentación brusca de fiebre, leucocitosis y erupción cutánea, localizada sobre todo en la parte alta del tronco y cara, aso-

Tabla II. Manifestaciones extraintestinales de la EII

<p>MUCOCUTÁNEAS</p> <p>Úlceras orales Cheilitis Pioestomatitis vegetante Eritema nodoso Pioderma gangrenoso Dermatosis neutrofílica febril aguda Metastasis extraintestinales de la EC Psoriasis Epidermiolisis bullosa quística Poliarteritis nodosa Vasculitis cutánea</p> <p>OCULARES</p> <p>Conjuntivitis Uveítis Iritis Escleritis Episcleritis Coriorrentinopatía central serosa Cataratas Neuritis Retrobulbar Queratopatía por EC</p> <p>NEUROLÓGICAS</p> <p>Neuropatías periféricas Meningitis Disfunción vestibular Seudotumor cerebral</p>	<p>HEPATOPANCREOBILIAR</p> <p>Colangitis esclerosante primaria Colangiocarcinoma Colelitiasis Hepatitis Autoinmune Hepatotoxicidad por fármacos Cirrosis biliar primaria Pancreatitis Ampulitis por EC Pancreatitis granulomatosa</p> <p>BRONCOPULMONARES</p> <p>Bronquitis y bronquiectasias Alveolitis fibrosante Vasculitis pulmonar Enfermedad intersticial pulmonar Sarcoidosis Obstrucción traqueal</p> <p>CARDÍACAS</p> <p>Pleuropericarditis Cardiomiopatías Endocarditis Miocarditis</p> <p>ENDOCRINAS/METABÓLICAS</p> <p>Alteraciones del crecimiento Tiroiditis Alteraciones paratiroideas</p>	<p>HEMATOLÓGICAS</p> <p>Anemia por déficit de hierro Anemia por enfermedad crónica Anemia hemolítica autoinmune Déficit de B6 y B12 Tromboembolismo Hipoesplenismo Anticuerpos anticardiolipina Arteritis de Takayasu Arteritis de Wegener</p> <p>RENAL Y GENITOURINARIAS</p> <p>Nefrolitiasis Fibrosis retroperitoneal Fístulas Glomerulonefritis agudas y crónicas Amiloidosis renal Nefrotoxicidad por medicación</p> <p>OSTEOARTICULARES</p> <p>Artritis periférica Espondilitis anquilosante Sacroileitis Osteopatía hipertrófica. Osteoporosis Osteomalacia</p>
--	---	--

ciándose frecuentemente a otras MEI y respondiendo bien al tratamiento con corticoides³⁰.

Crohn metastático: se designa de esta forma a las lesiones granulomatosas no caseificantes de localización extraintestinal. Aunque suelen responder al tratamiento con 5-ASA o corticoides, en algunos casos precisan la utilización de Infiximab³¹.

Manifestaciones oftalmológicas

Episcleritis: aparece en el 4% de los casos de EII como una inflamación indolora de la conjuntiva y esclerótica. A veces presenta prurito y ardor ocular. Su evolución es paralela a la EII y cede con 5-ASA o esteroides tópicos.

Uveítis: a nivel ocular, es la manifestación más frecuente (≈10%). Suele estar relacionada con la espondiloartritis y el HLA B27, presentándose sobre todo en mujeres de forma aguda y unilateral, con dolor ocular agudo, visión borrosa, fotofobia y dolor de cabeza³². El diagnóstico correcto

precisa utilizar la lámpara de hendidura. Su tratamiento exige un comienzo precoz y mantenido con AINES, corticoides tópicos y colirios midriáticos. En los casos más graves se precisa la triamcinolona intraocular, ciclosporina, daclizumab o infliximab³³.

Manifestaciones hematológicas

Anemia: es una complicación de la EII cuya prevalencia varía del 9 al 74% de los casos, siendo plurietiológica: pérdidas hemáticas intestinales, inadecuada absorción del hierro y vitaminas B6 y B12, intervenciones quirúrgicas. Su corrección puede requerir hierro intravenoso o eritropoyetina^{34,35}.

Anemia hemolítica autoinmune: es posible observarla en pacientes con una CU, siendo tanto más frecuente cuanto más severa y extensa es la enfermedad³⁵.

Tromboembolismo: la presencia de tromboembolismo en pacientes con EII es muy variable (1-20%)³⁶, siendo

debido al estado de hipercoagulabilidad existente en estos pacientes, lo que justificaría la utilización de una profilaxis a con heparina de bajo peso molecular en el curso de crisis severas de EII ³⁷.

Manifestaciones hepatobiliopancreáticas

Colangitis esclerosante primaria: su frecuencia en la EII oscila del 2 al 7%, predominando en la CU ³⁸. El RR es >10 en caso de pancolitis. Se ha descrito la presencia de bajos títulos de anticuerpos anti-músculo liso y altos títulos de p-ANCAs. Hasta el 70% de los pacientes tienen presente el HLA-DR3, haplotipo B8 2. El tratamiento estándar es con ácido ursodesoxicólico que, además, puede reducir el riesgo de displasia colo-rectal en la CU.

Otras manifestaciones hepatobiliopancreáticas: otras MEI menos frecuentes son la esteatosis hepática, que aunque acontece en casi el 50% de los pacientes, no suele tener repercusión clínica, relacionándose con la actividad de la enfermedad y la medicación. La pericolangitis, amiloidosis secundaria y colelitiasis son mucho menos frecuentes.

Manifestaciones pulmonares

La afectación pulmonar es más frecuente en la CU y predomina en mujeres (2:1) persistiendo los signos y síntomas de disminución de la capacidad de difusión y aumento de la reserva funcional durante los periodos de remisión ³⁹. Puede haber bronquitis y bronquiectasias, serositis pulmonar, alveolitis fibrosante y enfermedad intersticial pulmonar ⁴⁰.

Manifestaciones genitourinarias

Nefrolitiasis: es una complicación que acontece entre el 2 y el 10% de los pacientes con EII, por excreción anómala de uratos, alteraciones de la absorción intestinal de agua y sodio y presencia de hipercalcemia.

Manifestaciones cardiológicas

Las manifestaciones cardiológicas son de escasa incidencia, aunque se han descrito pericarditis en probable relación con la toma de 5-ASA.

Manifestaciones neurológicas

Se han indicado desde hace mucho tiempo la asociación de la EII con muchas enfermedades neurológicas (es-

cleriosis múltiple, neuropatías, neuritis óptica y pérdidas de audición) no encontrándose relación con el uso de corticoides⁴¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Satsangi J, Grootcholten C, Holt H. : Clinical patterns of familial inflammatory bowel disease. *Gut* 1996; 38: 738-741
2. Rothfuss KS, Stange EF, Herrlinger KR.: Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol.* 2006; 12:4819-4831
3. Das KM. : Relationship of extraintestinal involvements in inflammatory bowel disease: new insights into autoimmune pathogenesis. *Dig Dis Sci* 1999; 44:1-13
4. Roussomoustakaki M; Satsangi J; Welsh K; Louis E; Fanning G; Targan S; Landers C; Jewell DP.: Genetic markers may predict disease behavior in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1845-1853.
5. Chapman RW, Varghese Z, Gaul R, Patel G, Kokion N, Sherlock S.: Association of primary sclerosing cholangitis with HLA-B8. *Gut* 1983; 24: 38-41
6. Katja S Rothfuss, Eduard F Stange, Klaus R Herrlinger.: Extraintestinal manifestations and complications in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2006; 12: 4819-4831
7. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T et al.: Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002; 123: 714-718
8. Geng X, Biancone L, Dai HH et al.: Tropomyosin isoforms in intestinal mucosa: production of autoantibodies to tropomyosin isoforms in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1998; 114: 912-922
9. De Vos M: Review article: joint involvement in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20 (Suppl. 4): 36-42
10. Orchard TR, Thiyagaraja S, Welsh KI, Wordsworth BP, Hill Gaston JS, Jewell DP.: Clinical phenotype is related to HLA genotype in the peripheral arthropathies of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 118: 274-278
11. Harada T.: Ocular complications in ulcerative colitis. *Nippon Rinsho* 1999; 57: 2775-2779
12. Oshitani N, Watanabe K, Nakamura S, Higuchi K, Arakawa T.: Extraintestinal complications in patients with ulcerative colitis. *Nippon Rinsho* 2005; 63: 874-878
13. Mahadevan U, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ: Safety of selective cyclooxygenase-2 inhibitor in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 910-914
14. Reinisch W, Miehsler W, Dejaco C, Harrer M, Waldhoer T, Lichtenberger C et al.: An open-label trial of the selective cyclooxygenase-2 inhibitor, rofecoxib, in inflammatory bowel disease associated peripheral aethritis and arthralgia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1371-1380
15. Orchard TR, Dhar A, Simmons JD, Vaughan R, Welsh KI, Jewell DP.: MHC class I chain-like gene A (MICA) and its associations with inflammatory bowel disease and peri-

- pheral arthropathy. *Clin Exp Immunol* 2001; 126: 437-440
16. Cipolla G, Crema F, Sacco S, Moro E, de Ponti F, Frigo G.: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and inflammatory bowel disease: current perspectives. *Pharmacol Res* 2002; 46: 1-6
 17. Becker H, Gaubitz M, Domschke W, Kucharzik T.: Joint involvement in chronic inflammatory bowel disease--current diagnostics and treatment options. *Z Gastroenterol.* 2006 Jun;44(6):497-502
 18. De Vlam K, Mielants H, Cuvelier C, De Keyser F, Veys EM, De Vos M.: Spondyloarthritis is underestimated in inflammatory bowel disease: prevalence and HLA association. *J Rheumatol* 2000; 27: 2860-2865
 19. Generini S, Giacomelli R, Fedi R, Fulminis A, Pignone A, Frieri G, Del Rosso A, et al.: Infliximab in spondyloarthritis associated with Crohn's disease: an open study on the efficacy of inducing and maintaining remission of musculoskeletal and gut manifestations. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1664-1669
 20. Marzo-Ortega H, McGonagle D, O'Connor P, Emery P.: Efficacy of etanercept for treatment of Crohn's related spondyloarthritis but not colitis. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 74-76
 21. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN.: The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000; 133: 795-799
 22. Vestergaard P.: Prevalence and pathogenesis of osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Minerva Med* 2004; 95: 469-480
 23. Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Adachi J, Wells G, Shea B, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group.: Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IV. Meta-analysis of raloxifene for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev.* 2002; 23:524-528
 24. Richy F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY.: Efficacy of alphacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int.* 2004 Apr;15(4):301-10. Epub 2004 Jan 22
 25. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N.: The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1116-1122
 26. Orchard TR, Chua CN, Ahmad T.: Uveitis and erythema nodosum in inflammatory bowel disease: Clinical features and the role of HLA genes. *Gastroenterology* 2002; 123: 714-718
 27. Trost LB, McDonnell JK.: Important cutaneous manifestations of inflammatory bowel disease. *Postgrad Med J* 2005; 81: 580-585
 28. Loftus EV.: Management of extraintestinal manifestations and other complications of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2004; 6: 506-513
 29. Field EA, Allan RB.: Review article: oral ulceration--aetiopathogenesis, clinical diagnosis and management in the gastrointestinal clinic. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18: 949-962
 30. Ytting H, Vind I, Bang D, Munkholm P.: Sweet's syndrome--an extraintestinal manifestation in inflammatory bowel disease. *Digestion.* 2005; 72(2-3): 195-200. Epub 2005 Sep 21
 31. Miller AM, Elliott PR, Fink R, Connell W.: Rapid response of severe refractory metastatic Crohn's disease to infliximab. *J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 16: 940-942
 32. Lyons JL, Rosenbaum JT.: Uveitis associated with inflammatory bowel disease compared with uveitis associated with spondyloarthritis. *Arch Ophthalmol.* 1997; 115: 61-64
 33. Murphy CC, Ayliffe WH, Booth A, Mäkanjuola D, Andrews PA, Jayne D. : Tumor necrosis factor alfa blockade with infliximab for refractory uveitis and scleritis. *Ophthalmology* 2004; 111: 352-356
 34. Kaneko E, Nawano M, Honda N, Watanabe I, Ueno M, Baba S.: Ulcerative colitis complicated by idiopathic central serous chorioretinopathy with bullous retinal detachment. *Dig Dis Sci.* 1985; 30: 896-900
 35. Wilson A, Reyes E, Ofman J.: Prevalence and outcomes of anemia in inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature. *Am J Med.* 2004; 116 (Suppl 7A):44S-49S
 36. Giannini S, Martes C.: Anemia in inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2006; 52: 275-291
 37. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ.: Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99: 97-101
 38. Koutroubakis IE.: Therapy insight: Vascular complications in patients with inflammatory bowel disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2005 Jun;2(6):266-72
 39. Bambha K, Kim WR, Talwalkar J et al.: Incidence, clinical spectrum, and outcomes of primary sclerosing cholangitis in a United States community. *Gastroenterology* 2003; 125 : 1364-1369
 40. Herrlinger KR, Noftz MK, Dalhoff K, Ludwig D, Stange EF, Fellermann K.: Alterations in pulmonary function in inflammatory bowel disease are frequent and persist during remission. *Am J Gastroenterol.* 2002; 97: 2920-2921
 41. Gupta G, Gelfand JM, Lewis JD.: Increased risk for demyelinating diseases in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2005; 129: 819-826

TEMA 13. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LAS FORMAS GRAVES DE COLITIS ULCEROSA

M^a Valle García Sánchez, Luis Casais Juanena

Unidad de EII. Unidad Clínica de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba.

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica que cursa habitualmente con brotes de actividad. Al menos un 15% de los pacientes presentará un brote grave y, de estos, hasta un 30% requerirán una colectomía¹. Hasta hace unos 50 años, el pronóstico de los pacientes con CU grave era a menudo infausto, con elevadas tasas de mortalidad. El tratamiento con corticoides mejoró claramente el pronóstico², aunque estos fármacos no siempre eran eficaces y la tasa de colectomía continuaba siendo elevada. La introducción de la ciclosporina, y más recientemente infliximab, han representado una mejora indudable en el manejo de esta patología, evitando un porcentaje significativo de cirugías. Sin embargo, aún quedan cuestiones por resolver. Durante esta revisión pretendemos aportar una guía para el manejo del paciente con CU grave, desde una perspectiva basada en la evidencia, pero adaptándola a la realidad de la práctica asistencial. Planteamos los siguientes objetivos:

1. ¿Cómo identificar precozmente a un paciente con un brote grave de CU?

El primer intento para identificar a estos pacientes fue realizado por Truelove y Witts en 1952, quienes definieron la CU grave como la presencia de al menos 6 deposiciones con sangre al día, temperatura $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$, frecuencia cardiaca ≥ 90 latidos por minuto, hemoglobina $\leq 10.5\text{g}/100\text{ml}$ y VSG $\geq 30\text{mm}$ por hora. Estos criterios continúan utilizándose en la práctica clínica debido a su objetividad, simplicidad y fácil aplicación³. Existen otros parámetros clínico-analíticos, radiológicos y endoscópicos, útiles también para predecir el pronóstico de estos pacientes (Tabla 1). Con todo esto, se han confeccionado múltiples índices de actividad, de los cuales referiremos los más utilizados.

Tabla 1. Factores pronósticos de los pacientes con CU grave

Factor	Referencia
Características clínicas y de laboratorio	
Frecuencia cardiaca > 120 latidos por minuto	Lennard-Jones 1975 ⁴
Temperatura > 38°C	Lennard-Jones 1975 ⁴
Movimientos intestinales > 5 por minuto	Lennard-Jones 1975 ⁴
Albúmina sérica < 3g/100ml	Lennard-Jones 1975 ⁴
Alcalosis metabólica (PH > 7.5; HCO ₃ ⁻ > 32mmol/l)	Caprilli 1975-1980 ⁵
Balance electrolítico (Ca ²⁺ < 2mmol/l; Cl ⁻ < 95 mmol/l; K ⁺ < 2.5mol/l)	Caprilli 1975-1980 ⁵
PCR > 45 mg/l	Travis 1996 ⁸
Características radiológicas	
Islotes mucosos	Lennard-Jones 1975 ⁴
Dilatación del colon	Lennard-Jones 1975 ⁴
Úlceras colónicas profundas	Lennard-Jones 1975 ⁴
Distensión de intestino delgado ("megacolon inminente")	Caprilli 1976 ⁷ ; Chew 1991 ¹¹
Características endoscópicas	
Úlceras colónicas profundas	Buckell 1980 ¹⁸ , Carbonnel 2000 ¹⁷

1.1. Características clínicas y analíticas

Lennard-Jones⁴ identificó una serie de factores que implicaban un peor pronóstico a los pacientes con CU: la taquicardia, la fiebre alta, una reducción en el número de ruidos intestinales y la hipoalbuminemia. La alcalosis metabólica es una de las alteraciones frecuentes en pacientes con CU muy grave⁵⁻⁷. Una PCR >45mg/dl al tercer día de un tratamiento médico intensivo en pacientes que continúan con diarrea (más de 3 deposiciones al día) también se ha asociado con un 85% de riesgo de colectomía⁸. En la práctica clínica, sería aconsejable evaluar todos estos parámetros al ingreso del paciente y con una periodicidad de 24-48 horas. Es posible que en el futuro dispongamos de herramientas más sofisticadas y precisas para identificar pacientes con una colitis más grave y en particular, a aquellos que necesitarán una colectomía por fracaso al tratamiento médico. Entre ellos, mencionar los factores genéticos tales como el HLA-DRB1*0103 y el gen de resistencia a múltiples fármacos (ABCB1)^{3,9,10}.

1.2. Características radiológicas

Una radiografía simple de abdomen puede darnos mucha información acerca de la gravedad del paciente. La presencia de mayor cantidad de aire en el intestino delgado y, ocasionalmente, la distensión del estómago, son hallazgos frecuentes en la radiología de los pacientes con megacolon tóxico, y suele estar presente hasta en el 50% de las colitis graves¹¹. La distensión de asas de delgado caracteriza a un subgrupo de pacientes con alto riesgo de desarrollar un megacolon tóxico y este signo define una condición conocida como "megacolon inminente"^{11,12}. La detección precoz este hallazgo es de suma importancia en la práctica clínica. En un estudio prospectivo de pacientes con CU grave, la mortalidad secundaria a megacolon tóxico fue nula cuando éste iba precedido de distensión de intestino delgado, debido a que se aplicó precozmente una terapia más intensa¹¹. La patogénesis de esta distensión en pacientes con CU grave (segmentos no afectados de inflamación) no se conoce con exactitud pudiendo ser el resultado de un íleo paralítico secundario a la activación de reflejos inhibitorios intestinales extrínsecos¹³.

1.3. Características endoscópicas

La CU grave se caracteriza, endoscópicamente, por la aparición de úlceras y sangrado espontáneo en la mucosa del colon¹⁴. La profundidad de las úlceras se ha correlacionado bien con los hallazgos de las piezas de resección quirúrgica, y constituyen una característica predictora de complicaciones y mayor grado de colectomía^{4,15-17}. La sigmoidoscopia sin preparación y con mínima insuflación de aire es una técnica segura que permite valorar la gravedad de la colitis, confirmar su diagnóstico histológico y excluir colitis por CMV, logrando visualizar más del 90% de las lesiones graves¹⁵.

1.4. Índices de actividad

Estos índices son utilizados fundamentalmente en estudios clínicos. Disponemos de dos tipos: índices invasivos, que incorporan la endoscopia dentro de las variables a valorar y, los no invasivos, que no requieren endoscopia (Tabla 2). Ninguno de ellos ha sido validado y, además, la puntuación endoscópica no añade ninguna información adi-

cional por lo que en la práctica clínica habitual, dirigir el tratamiento médico en función de los síntomas del paciente, se considera una actitud adecuada¹⁸.

2. ¿Cuál debe ser la pauta de actuación inicial?

Debemos ingresar a los pacientes con CU grave en el hospital y evaluar su situación de forma inmediata, incluyendo:

- Historia clínica: duración previa de la enfermedad, respuesta a tratamientos anteriores, endoscopias realizadas...
- Exploración física.
- Cultivos de heces, investigación de parásitos y determinación de la toxina de *Clostridium difficile*.
- Analíticas de sangre que incluya serologías para virus hepatotropos, VIH, y posiblemente CMV y VVZ.
- Realización de intradermoreacción de Mantoux.
- Radiografía de tórax y simple de abdomen (opcionalmente gammagrafía con leucocitos marcados).
- Rectoscopia con toma de biopsias para descartar infección por CMV.

El tratamiento de elección inicial siguen siendo los corticoides intravenosos (1mg/kg/día de prednisona)^{2,8}. No obstante, el 10-40% de los pacientes no responden, siendo necesaria otra alternativa médica o bien la colectomía.

En cuanto a la administración de antibióticos sistémicos, no hay evidencias de su eficacia en el brote grave, sin embargo, se recomienda su uso de forma empírica asociados a los corticoides, en pacientes con fiebre, leucocitosis y/o signos de peritonismo. En general, se ha utilizado el metronidazol aislado o asociado a ciprofloxacino o tobramicina^{21,22}.

Otras medidas adicionales de interés son el uso de heparina subcutánea de bajo peso molecular y el tratamiento tópico con salicilatos o esteroides si hay clínica rectal. Otro punto importante consiste en contactar con el cirujano implicado en la enfermedad inflamatoria intestinal, ya que un tercio de estos pacientes requieren finalmente una intervención quirúrgica.

3. ¿Cómo y cuándo considerar a un paciente refractario a esteroides?

El buen uso de los esteroides no se limita a administrarlos cuando es necesario sino también en saber dónde está el límite de su eficacia. Se considera que se produce corticorrefractoriedad cuando existe actividad inflamatoria persistente, que no responde al tratamiento con esteroides pero, ¿cuál es el tiempo máximo aceptable para considerar al paciente refractario?

Se sabe que la drástica reducción de la morbi-mortalidad relacionada con los brotes graves de CU se debe a una indicación precoz del tratamiento médico o quirúrgico, alternativo a los esteroides^{23,24}. Por este motivo, en los últimos años se han intentado identificar factores predictivos de fracaso al tratamiento corticoideo. Un número importante de deposiciones en el momento de la primera evaluación del paciente y su persistencia en los primeros días de tratamiento^{20,24-27}, la elevación de reactantes de fase aguda como la PCR (≥45 mg/dl al tercer día) o VSG, fiebre, dilatación del colon o hipoalbuminemia son algunos de ellos. En la actualidad, si tras 3-5 días de tratamiento esteroideo no obtenemos una respuesta

Tabla II. Principales estudios que evalúan factores clínicos predictivos de fracaso al tratamiento con corticoides en la CU grave

	Travis 1996 ⁸	Lindgren 1998 ²⁷	Ho 2004 ²⁸	Bernal 2006 ¹⁹
Pacientes/ Estudio	51 Prospectivo	97 Retrospectivo	167 Prospectivo	39 Retrospectivo
Factores predictivos de mala respuesta	> 8 dep/día PCR > 45 mg/l	Número dep PCR (nº de dep + 0,14 x PCR > 8)	> 8 dep/día Megacolon Albumina < 30 g/l	> 6 dep/día Sangre en heces Colitis extensa Malnutrición

clínica evidente, debemos decidirnos entre ciclosporina, infliximab o cirugía.

4. ¿Cuál es la mejor alternativa terapéutica cuando fracasan los corticoides?

Esencialmente va a depender de diversos factores, unos dependientes de las características del paciente y de su enfermedad y otros, de la experiencia en el uso de las diferentes opciones de tratamiento en cada centro. Pacientes con colitis extensas y una larga evolución de su enfermedad, con displasia, con una enfermedad crónica continua y sin respuesta a tratamientos inmunomoduladores previos como la azatioprina/6-mercaptopurina pueden ser subsidiarios a cirugía. Sin embargo, en pacientes con colitis distales y un primer brote de la enfermedad, el tratamiento médico debería considerarse como primera opción terapéutica. La presencia de patologías asociadas como hipertensión arterial, insuficiencia renal, epilepsia, tuberculosis, patología neoplásica previa,... también tendría valor para la toma de decisiones. Será el médico responsable del paciente junto con el cirujano y la opinión del propio paciente, quienes decidan el tratamiento más adecuado a seguir.

El empleo de **Ciclosporina** (CyA) se extendió tras la publicación de un ensayo clínico controlado publicado en 1994³³ en el que se demostraba la eficacia de 4mg/Kg intravenosos en pacientes que no respondieron a corticoides. Otros estudios observacionales y ensayos controlados, han confirmado su eficacia, con una media de respuesta del 60-70%³⁰. Sin embargo, la CyA puede comportar efectos secundarios como infecciones oportunistas, nefrotoxicidad, neurotoxicidad y convulsiones. Probablemente el empleo de dosis más bajas (2mg/Kg/día) permita minimizar estos riesgos sin perder su eficacia³⁴. Por otro lado, la tasa de colectomía en estos pacientes sigue siendo elevada tras un seguimiento prolongado³⁵, por lo que se aconseja continuar con CyA oral durante unos 3 meses e introducir azatioprina a la vez que se descenden las dosis de esteroides³⁶. El riesgo de esta estrategia de triple inmunosupresión es la aparición de infecciones. Una alternativa válida consiste en suspender la CyA, una vez que se ha logrado la remisión, y dejar al paciente en tratamiento con esteroides y azatioprina sólo³⁷.

Infliximab (IFX) es un fármaco que también se emplea en pacientes con CU grave. Tres ensayos controlados merecen un análisis más detallado. El primero de ellos evalúa su utilidad en los brotes moderados o graves de CU

refractarios a esteroides³⁸. Los pacientes fueron randomizados a recibir una única dosis de IFX (5mg/Kg) o a placebo. La tasa de colectomía fue inferior en el grupo tratado con IFX (29 versus 67%, p=0,017) sin aparentes diferencias en toxicidad y con una mortalidad nula en ambos grupos. Pero, si analizamos los pacientes que cumplían criterios estrictos de colitis grave, la colectomía fue necesaria en el 47% de los tratados con IFX, no encontrando en este caso diferencias significativas con respecto al grupo placebo. Además, el estudio refiere tan solo un seguimiento de los pacientes de 3 meses, desconociendo su pronóstico a más largo plazo. Los otros dos grandes ensayos controlados (ACT1 y ACT2)³⁹ incluyen 728 pacientes que fueron tratados con tres dosis de inducción (semanas 0, 2 y 6) y, posteriormente, dosis de mantenimiento cada 8 semanas. Fueron aleatorizados en 3 grupos: placebo, IFX-5 mg/Kg e IFX-10 mg/kg. Más del 65% de los pacientes presentaron respuesta clínica a las 8 semanas de tratamiento, un porcentaje similar consiguió la cicatrización endoscópica, aproximadamente un 35% alcanzaron la remisión completa e incluso en algunos con retirada completa de corticoides. Globalmente, la dosis de 5 y 10 mg/Kg, mostraron una eficacia similar; sin embargo, en este trabajo tampoco queda claro cual fue la proporción de pacientes incluidos con criterios estrictos de CU grave. Por otro lado, también IFX es un fármaco con potenciales efectos adversos, fundamentalmente derivados de su inmunogenicidad e inmunosupresión: reacciones alérgicas, reactivación tuberculosa y otras infecciones.

Datos procedentes del registro TREAT han mostrado que las tasas de mortalidad e infecciones graves observadas son similares a las achacadas a otras terapias e incluso más bajas que las producidas por corticoides. Tampoco se ha demostrado un aumento del desarrollo de enfermedades neoplásicas que sí se han atribuido a otras terapias⁴⁰. Con estos datos, se puede resumir que IFX puede ser eficaz en la inducción y mantenimiento de la remisión, al menos a medio plazo en pacientes CU grave. Sin embargo, todavía precisamos de nuevos datos controlados y la experiencia de estudios abiertos para posicionar a este fármaco dentro del algoritmo de tratamiento en esta patología.

Otras terapias biológicas (**Adalimumab**, **Visiluzimab**) están en fase de investigación y su relevancia clínica real, se definirán en los próximos años. El **Tacrolimus**, es un inhibidor calcineurítico de acción y eficacia similar a la CyA. En cuanto a la Leucocitoaféresis, hasta la fecha, no existen estudios clínicos con una metodología exhaustiva, definicio-

nes claras de la gravedad de la colitis y un buen cegamiento y randomización, por lo que el papel de este procedimiento en pacientes con CU grave refractarios a esteroides forma parte de estudios clínicos.

En la **figura 1** resumimos de forma muy esquemática una propuesta para el manejo terapéutico de los pacientes con CU grave.

5. ¿Se podría rescatar a algún paciente de la cirugía ante el fracaso de un fármaco inmunomodulador (CyA o IFX)?

Probablemente, al igual que ocurre con los esteroides, puede resultar difícil determinar el período a partir del cual se define la refractariedad al tratamiento con CyA o IFX en pacientes con CU grave, siendo éste un punto crucial, ya que medida que pasa el tiempo, la probabilidad de que aparezcan complicaciones graves que empeoren el pronóstico del paciente, es mayor. La CyA puede alcanzar su pico máximo de acción en 72-96 horas, por lo que si el paciente alcanza niveles séricos adecuados del fármaco pero persiste un número importante de deposiciones, presencia de sangre en heces, PCR elevada, una hipoalbuminemia y/o la presencia de gas en intestino delgado o dilatación del colon⁴³⁻⁴⁶, deberíamos pensar en retirar el fármaco. Prolongar el tratamiento en estos casos puede aumentar el riesgo de toxicidad y retrasar una cirugía curativa. En caso de respuesta, se puede mantener el tratamiento durante un período máximo de 14 días.

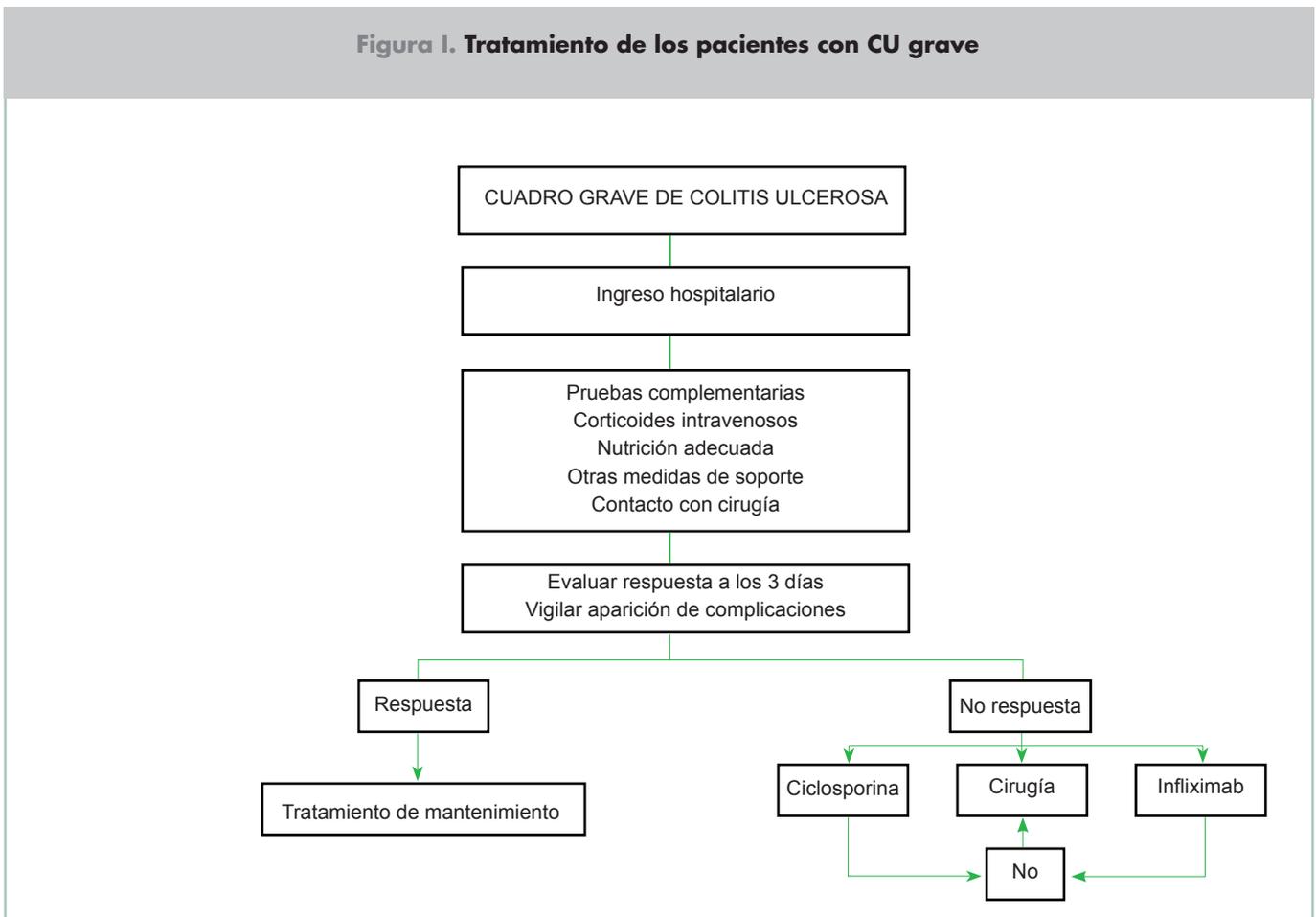
En determinados casos muy seleccionados se podría valorar la administración de una dosis de IFX ante el fracaso de CyA pero, siempre, bajo un estricto control médico-quirúrgico.

En cuanto al tratamiento con IFX, es un fármaco rápido en su mecanismo de acción y, si tras 5-7 días de su administración no conseguimos una respuesta favorable, no debemos retrasar la colectomía. Un trabajo recientemente publicado concluye que la presencia del serotipo pANCA+/ASCA- empeora el porcentaje de respuesta a este fármaco (55% versus 76%, p=0,049) y que los pacientes que tuvieron una respuesta clínica precoz eran más jóvenes⁴⁷. La edad al diagnóstico, la duración de la enfermedad antes de la infusión así como el uso de tratamiento inmunosupresor concomitante y la administración de las tres primeras dosis de inducción no se asociaron con una mejor respuesta clínica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carter MJ, Lobo AJ, Travis SP. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut 2004;53(Suppl V):V1–V16
2. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. Br Med J 1995;2:1041–1048
3. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease. Can J Gastroenterol 2005;19 (Suppl A):5–36

Figura 1. Tratamiento de los pacientes con CU grave



4. Lennard-Jones JE, Ritchie JK, Hilder W et al. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut* 1975;16:579–584
5. Caprilli R, Vernia P, Colaneri O et al. Blood pH: a test for assessment of severity on proctocolitis. *Gut* 1976;17:763–769
6. Caprilli R, Sopranzi N, Colaneri O et al. Salt loosing diarrhoea in idiopathic proctocolitis. *Scand J Gastroenterol* 1978;13: 331–335
7. Caprilli R, Latella G, Vernia P et al. Multiple organ dysfunction in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1258–1262
8. Travis SPL, Farrant JM, Ricketts C et al. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut* 1996;38:905–910
9. Ahmad T, Armuzzi A, Neville M et al. Genetics of inflammatory bowel disease: the role of HLA complex. *World J Gastroenterol* 2006;12:3628–3635
10. Ho GT, Soranzo N, Nimmo ER et al. ABCB1/MDR1 gene determines susceptibility and phenotype in ulcerative colitis: discrimination of critical variants using a gene-wide haplotype tagging approach. *Hum Mol Genet* 2006;15:797–805
11. Caprilli R, Vernia P, Latella G et al. Early recognition of toxic megacolon. *J Clin Gastroenterol* 1987;9:160–164
12. Chew CN, Nolan DJ, Jewell DP. Small bowel gas in severe ulcerative colitis. *Gut* 1991;32:1535–1537
13. Caprilli R, Onori L. Pathogenesis of gastrointestinal distension in severe ulcerative colitis: a hypothesis. *Gastroenterol Int* 1992;5:268–272
14. Carbonnel F, Lavergne A, Lémann M et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994;39:1550–1557
15. Carbonnel F, Lavergne A, Lémann M et al. Colonoscopy of acute colitis. A safe and reliable tool for assessment of severity. *Dig Dis Sci* 1994 ;39:1550–1557
16. Carbonnel F, Gargouri D, Lémann M et al. Predictive factors of outcome of intensive intravenous treatment for attacks of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:273–279
17. Buckell NA, Williams GT, Bartram CI et al. Depth of ulceration in acute colitis. Correlation with outcome and clinical and radiological features. *Gastroenterology* 1980;79:19–25
18. Higgins PDR, Schwartz M, Mapili J et al. Is endoscopy necessary for the measurement of disease activity in ulcerative colitis?. *Am J Gastroenterol* 2005;100:355–361
19. Baron JH, Connell AM, Lennard-Jones JE et al. Sulphasalazine and salicylazosulphadimidine in ulcerative colitis. *Lancet* 1962;1:1094–1096
20. Bernal I, Mañosa M, Domènech E et al. Predictors of clinical response to systemic steroids in active ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2006;51:1434–1438
21. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut* 1986;27:1210–1212
22. Mantzaris GJ, Pettraki K, Archavlis E et al. A prospective randomised controlled trial of intravenous ciprofloxacin as an adjunct to intravenous corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:971–974
23. Jakobovits SL, Travis SP. Management of acute severe colitis. *Br Med Bull* 2006;17:131–144
24. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH et al. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:103–110
25. Kumar S, Ghoshal UC, Aggarwal R et al. Severe ulcerative colitis: prospective study of parameters determining outcome. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1247–1252
26. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF et al. Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:831–835
27. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, Fennell JM, Shah NB, Prescott RJ, Satsangi J. Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:1079–87
28. Cheung O, Regueiro MD. Inflammatory bowel disease emergencies. *Gastroenterol Clin North Am* 2003;32:1269–1288
29. Nos P, Hinojosa J. Ciclosporina en el brote grave de colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28:629–1631
30. García-López S, Gomollón-García F, Pérez-Gisbert J. Cyclosporine in the treatment of severe attack of ulcerative colitis: a systematic review. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28:607–614
31. Travis S. Review article: saving the colon in severe colitis - the case for medical therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:68–73
32. Chapman RW, Selby WS, Jewell DP. Controlled trial of intravenous metronidazole as an adjunct to corticosteroids in severe ulcerative colitis. *Gut* 1986;27:1210–1212
33. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A et al. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* 330:1841–1845
34. Van Assche G, D'Haens G, Noman M et al. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;125:1025–1031
35. Arts J, D'Haens G, Zeegers M, Van Assche G et al. Long-term outcome of treatment with intravenous cyclosporin in patients with severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:73–78
36. Kornbluth A, Present DH, Lichtiger S et al. Cyclosporin for severe ulcerative colitis: a user's guide. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1424–1428
37. Domenech E, Garcia-Planella E, Bernal I et al. Azathioprine without oral ciclosporin in the long-term maintenance of remission induced by intravenous ciclosporin in severe, steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:2061–2065
38. Jarnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I et al. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: a randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2005;128:1805–1811
39. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med* 2005;353:2462–2476
40. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD et al. Serious

- infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:621–630
41. Baumgart DC, Wiedenmann B, Dignass AU. Rescue therapy with tacrolimus is effective in patients with severe and refractory inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:1273–1281
 42. Hanai H, Iida T, Watanabe F et al. Intensive granulocyte and monocyte apheresis versus intravenous prednisolone in patients with severe ulcerative colitis: a multicentre randomized controlled study. *Gut* 2006;55(Suppl. II):A1
 43. Heredia C, Aceituno M, Sans M et al. Predicción de la respuesta a la ciclosporina en la colitis ulcerosa grave corticorresistente. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29:153-154(Abstract)
 44. Pleguezuelo M, Cerezo A, Iglesias E et al. ¿Podemos predecir la respuesta a la ciclosporina intravenosa en pacientes con brote grave de colitis ulcerosa corticorefractaria?. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29:154(Abstract)
 45. García-Planella E, Doménech E, Navarro M et al. Factores predictivos de respuesta inicial y colectomía a largo plazo tras tratamiento con ciclosporina en la colitis ulcerosa resistente a esteroides. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29:154(Abstract)
 46. Aceituno M, García-Planella E, Heredia C et al. Colitis ulcerosa refractaria a tratamiento esferoidal: Factores predictivos de respuesta a la ciclosporina y validación en una cohorte independiente. *Gastroenterol Hepatol* 2007;30:147(Abstract)
 47. Ferrante M, Vermeire S, Katsanos K et al. Predictors of early response to infliximab in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2007;7:123-128

04

Boletín SAPD

La Sociedad Andaluza de Patología Digestiva, con la intención de promocionar la Especialidad en la Comunidad Autónoma Andaluza, tanto en sus aspectos médicos como quirúrgicos, convocará becas y ayudas para:

- A. Proyectos de investigación (beca «Gonzalo Miño Fugarolas»).
- B. Estancias en Centros Nacionales o Extranjeros (beca «Juan Manuel Herrerías Gutiérrez»).

La dotación prevista será de 6.000 € para cada una de las ayudas, siendo requisitos necesarios:

- Ser español.
- Ser socio de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva y estar al corriente en el pago de las cuotas.

La documentación general requerida es la siguiente:

- Fotocopia compulsada del DNI.
- Fotocopia compulsada del título de Licenciado en Medicina y Cirugía.
- Fotocopia compulsada del título de Especialista en Aparato Digestivo, Cirugía General y del Aparato Digestivo o certificado de Residente de dichas especialidades.
- Currículum vitae del solicitante, en formato FISS.
- Carta-solicitud para la concesión de la beca.
- Acreditación, por parte del Centro correspondiente, de que el solicitante está vinculado al Servicio o Unidad del mismo interesada en la concesión de la ayuda.

Los requisitos específicos son:

a. Beca «Dr. Gonzalo Miño Fugarolas»:

- Presentación del proyecto y presupuesto detallado, según modelo FISS.
- Aceptación, por parte del Comité Ético del Centro, especialmente en los casos en que tenga lugar experimentación en humanos o animales.
- Informe del Jefe de Servicio o de la Unidad donde se desarrollará la investigación, en el que conste que disponen de los medios humanos y técnicos para llevarla a cabo y que autoriza su realización.
- Informe sobre otras vías de financiación concedidas o pendientes de confirmación, así como de su cuantía.
- Los resultados de la investigación serán presentados como comunicación, siguiendo los cauces habituales, en la Reunión de la Sociedad que tenga lugar después de la finalización de la misma.
- En las publicaciones a que den lugar los resultados de la investigación se hará constar que el proyecto ha sido financiado por la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva.
- La cantidad concedida será abonada por la Sociedad contra facturas originales y definitivas de los gastos, según los apartados del presupuesto presentado.
- La Sociedad podrá declarar desierta la adjudicación de la ayuda modificar su cuantía si el presupuesto no requiere toda la dotación.

b. Beca «Dr. Juan Manuel Herrerías Gutiérrez»:

- Memoria detallada de la actividad, con justificación de los motivos que hacen necesario su desarrollo, plan de aprendizaje, lugar en donde se llevará a cabo y aportaciones que la Unidad receptora del becario haya realizado sobre el tema.
- Aceptación del Jefe de Servicio o de la Unidad receptora e informe del mismo sobre la idoneidad del plan y período de aprendizaje para conseguir el objetivo propuesto.
- Compromiso, por parte del beneficiario de la ayuda, para desarrollar la actividad o técnicas aprendidas en el centro de origen.
- Compromiso del Jefe del Servicio o Unidad de origen para que el becario ponga en práctica la actividad aprendida y especificación de que cuenta con los medios necesarios para ello.
- Compromiso del Jefe de Servicio o Unidad de origen a cerca de la disponibilidad para recibir y enseñar las técnicas así adquiridas a los componentes de Servicios de Digestivo o Cirugía de otros centros de la Comunidad Autónoma que, igualmente, demuestren contar con los medios para su posterior desarrollo.
- La Sociedad entregará la mitad de la cantidad concedida en el momento del fallo por el Tribunal correspondiente y, el resto, una vez transcurrida la mitad de la estancia.
- La Sociedad podrá declarar desierta la adjudicación de la ayuda o modificar su cuantía si el presupuesto no requiere toda la dotación.

La documentación (original y cinco copias) deberá encontrarse en la Secretaría de la Sociedad (Colegio Oficial de Médicos de Sevilla; Avda. de la Borbolla 47, 41013-Sevilla) antes del día 15 de Septiembre de cada año. El Tribunal será la Comisión Científica de la Sociedad más el Presidente de la Sociedad y comunicará el fallo durante la reunión de la Sociedad que tenga lugar en los meses siguientes.

La Sociedad Andaluza concede, cada dos años, el Premio Ciudad de Córdoba, dotado por el Ayuntamiento de Córdoba con la cantidad de 6.000 €. Para optar a dicho premio serán condiciones necesarias las siguientes:

- Ser miembro de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva.
- Tema relacionado con el aparato digestivo.
- Será un trabajo inédito, no premiado, ni presentado como Tesis Doctoral.
- Estará redactado en español y se presentarán seis copias mecanografiadas a doble espacio en papel tamaño DIN-A4. En la portada figurará un LEMA, sin firma, ni cualquier otro dato que permita identificar al autor. En sobre a parte y cerrado y bajo el lema figurarán los datos de filiación.
- El premio podrá ser declarado desierto si los trabajos presentados no reúnen los meritos suficientes.
- El trabajo premiado quedará en posesión de la Sociedad que lo publicará en su Revista, de acuerdo con las directrices de la misma.
- El jurado estará formado por los componentes de la Comisión Científica más el Presidente de la Sociedad.
- Los trabajos serán enviados a la Secretaría de la Sociedad (Colegio Oficial de Médicos de Sevilla; Avda. de la Borbolla, 47, 41013-Sevilla) antes del 15 de Septiembre de los años impares.
- La entrega se realizará, durante la Reunión de la Sociedad que tenga lugar en los años impares, por el Excmo. Alcalde de Córdoba.