



EIGA

INFLAMATORIA

JUNTA DIRECTIVA

Presidente
Vicepresidente
Secretario
Tesorero
1ª Vocal
2ª Vocal

Dr. Javier Castro Alvariño
Dr. Aurelio Lorenzo González
Dr. Santos Pereira Bueno
Dr. Daniel Carpio López
Dra. Ana Echarri Piudo
Dr. Manuel Barreiro de Acosta



INDICE

● LA EDITORIAL:.....	PÁG 2
● RESUMEN II REUNIÓN DE EICI CELEBRADA EN SANTIAGO:.....	PÁG 3-6
● REVISIÓN: ANEMIA Y EII:.....	PÁG 7-9
● AGENDA:.....	PÁG 10-11

SECRETARÍA TÉCNICA:

CONGREGA S.L.

Rosalía de Castro, 13 - 1º Izda. 15004 A Coruña (España)

Tlf.: 981 216 416 Fax: 981 217 542

e-mail: info@congrega.es - web: www.congrega.es

EICI : Nuevas terapias y nuevas estrategias

La introducción en la práctica clínica del primer fármaco anti-TNF alfa ,infiximab,como una terapia emergente en la enfermedad de Crohn hace ya diez años y en menor medida su reciente extrapolación hacia el tratamiento de la colitis ulcerosa han revolucionado el cuidado de los pacientes con EICI y planteado retos hasta hace bien poco considerados utópicos : curación de lesiones mucosas , reducción del número de hospitalizaciones y cirugía o mejora significativa de la calidad de vida del paciente y sus familiares .

Nuevos e importantes datos procedentes de largos ensayos multicéntricos referidos a poblaciones de pacientes pediátricos de Crohn y con enfermedad de reciente comienzo han inundado la literatura médica coincidiendo con la irrupción de terapias biológicas de segunda y tercera generación , algunas incluso con acciones sobre vías de mediación desencadenantes de la inflamación no relacionadas con el TNF, fruto de los avances en investigación básica y molecular que han permitido conocer más profundamente la etiopatogenia de las enfermedades crónicas inflamatorias autoinmunes.

El “timing” o momento apropiado para la introducción del tratamiento biológico esta en continua evolución y todo indica que estamos preparados para invertir o al menos reconstruir la “pirámide”. La aparición de biomarcadores y parámetros objetivos de respuesta a largo plazo permitirán trasladar el concepto “top-down” a la práctica diaria.

De igual modo,la experiencia en el mundo real con infiximab en colitis ulcerosa permite avalar la eficacia demostrada en los grandes ensayos publicados respecto a remisión ,reducción de esteroides y tasas de colectomía

Nuestra experiencia gallega , forma ya parte de esta nueva era y es significativo que los primeros datos clínicos presentados por EIGA se refieran a resultados a largo plazo con biológicos de primera y segunda generación en los pacientes mas graves con enfermedad de Crohn fistulizantes e inflamatorios.

Todo parece, pues, más cerca de poder modificar y controlar la hªnatural de las EI y ofrecer alternativas válidas y fiables a los grupos de pacientes más graves , que puedan individualizarse de acuerdo a los diferentes patrones clínicos y programarse conforme a estrategias diseñadas clínicamente desde el momento del diagnóstico.

No obstante, no hay que olvidar que el mapa de seguridad de la nueva era no es completo. Ciertamente los eventos adversos aunque raros, son significativos y ocasionalmente alarmantes, como la aparición de infecciones graves o desmielinización, sin descartar la aparición de tumores a largo plazo. Consecuentemente, las decisiones riesgo-beneficio deben ser incluidas en un contexto de opciones múltiples para evitar percepciones sesgadas

Pero sin duda existen retos más prosaicos a los que debemos enfrentarnos los médicos y enfermeras implicados diariamente en el cuidado de estos enfermos que sin duda pasan por la creación estructuras asistenciales modernas y adaptadas a las necesidades reales de una población de pacientes creciente, demandante y por lo general muy bien informada, que consume cada vez más recursos y ocupa un papel relevante en la actividad asistencial de los gastroenterólogos.

Las nuevas estructuras, cuyo origen radica en las pioneras consultas monográficas, deben trascender la situación actual, ampliarse y homogeneizarse abarcando la atención integral de los pacientes por los equipos de trabajo y permitir la coordinación de esfuerzos dentro de los servicios hospitalarios evitando las disfunciones que todos conocemos a la hora de programar una cita o una exploración, indicar una cirugía local o ingresar un paciente que después no controlamos.

Una unidad de atención integral de EI debe abarcar todo el circuito asistencial (consultas monográficas y de enfermería, endoscopias, hospitalización) y coordinar los diferentes servicios habitualmente implicados a modo de un centro de control que sirva de referencia a los usuarios sin descartar el uso de las nuevas tecnologías de información y comunicación. Sólo con nuestro esfuerzo podrán concienciarse las administraciones de las necesidades. La experiencia, desgraciadamente, nos enseña que no debemos esperar lo contrario.

Éste es nuestro objetivo institucional para la comunidad, junto con la puesta en marcha de un grupo de trabajo abierto a la investigación que permita a los diversos especialistas de los hospitales gallegos una vía común de desarrollo y formación en las enfermedades inflamatorias intestinales La revista “Inflamatoria” pretende ser un modesto lugar de encuentro para todos y desde este momento es también vuestra.



Javier Castro Alvaríño.
Presidente de EIGA

II JORNADAS MONOGRÁFICAS DE ACTUALIZACIÓN EN E.I.C.I.

Resumen Mesa Redonda: Diagnóstico y tratamiento de la E.I. en la era de los biológicos.

La ampliación del campo terapéutico de la enfermedad inflamatoria intestinal con la introducción de los nuevos tratamientos biológicos y de las posibilidades diagnósticas constituyeron los temas fundamentales de actualización y debate de la mesa redonda de las Jornadas, moderada por el Dr. Juan Clofent Vilaplana.

La disponibilidad actual de un amplio abanico de técnicas diagnósticas facilita el manejo de la enfermedad. En su exposición, el Dr. Benito González Conde del H. Juan Canalejo, destacó la mayor rentabilidad de la cápsula endoscópica en la enfermedad de Crohn conocida, permitiéndonos valorar su extensión, la asociación de actividad a síntomas intercurrentes, la recidiva post-cirugía o la cicatrización mucosa tras la utilización de biológicos. Se considera una herramienta útil en el diagnóstico diferencial de la colitis indeterminada presentando el inconveniente, obviaable con la enteroscopia de doble balón, de su incapacidad terapéutica o de toma muestral. Gonzalez Conde destacó las posibilidades de la cromoendoscopia y la endoscopia de alta definición o Narrow Band Imaging para detectar displasia mediante biopsias dirigidas, durante el seguimiento de colitis ulcerosa de alto riesgo.

En la actualidad disponemos de cierta experiencia en el tratamiento con biológicos de la enfermedad de Crohn, tema revisado en la mesa por la Dra. Ana Echarri Piudo del H. Arquitecto Marcide. El tratamiento con Infliximab se relaciona con unos índices adecuados de inducción de remisión y mantenimiento de la enfermedad paralelo a la disminución en las necesidades de hospitalización y cirugía e incremento en la calidad de vida del paciente.

La curación mucosa va íntimamente ligada a estos aspectos presentándose como un objetivo clave para el control de la enfermedad. En su exposición Ana Echarri destacó las ventajas de descubrir factores de agresividad de la enfermedad (serológicos, genéticos o clínicos) que marquen la necesidad de tratamientos potentes en fases iniciales de la enfermedad: top-down frente step-up para subgrupos seleccionados.

Finalmente el Dr. Manuel Barreiro de Acosta del Hospital Clínico de Santiago fue el encargado de valorar la aportación de las terapias biológicas al tratamiento actual de la colitis ulcerosa. Introducido más lenta y cautelosamente en el tratamiento de la colitis, Infliximab ha ido venciendo todas las reticencias y se ha convertido en una clara opción terapéutica en casos de colitis extensa leve-moderada no controlada con corticoides y en el brote grave refractario (ausencia de respuesta tras 1s de tratamiento con esteroides iv), donde se puede considerar como alternativa a la ciclosporina para inducir remisión y evitar colectomía. En estos casos Infliximab presentaría como ventajas la menor incidencia de efectos secundarios y su facilidad de utilización.

En su exposición el Dr. Barreiro aunque destacó los índices de remisión que consigue Infliximab en estos casos señaló la consideración a tiempo de la cirugía para no respondedores a las distintas estrategias terapéuticas.

“¿PODEMOS PREDECIR EL CURSO DE LA EII? PROYECTO IBDCHIP”

Dr. Miquel Sans
Hospital Clinic de Barcelona.

La enfermedad inflamatoria intestinal, que incluye la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn, es una patología muy frecuente, de forma que se ha estimado que habrá 118.000 pacientes afectados de dichas enfermedades en España en el año 2010. Una de las principales dificultades que han de afrontar los médicos que atienden a estos pacientes es la gran heterogeneidad que existe, tanto en la forma de presentación de estas enfermedades, como en su gravedad y en la respuesta de cada paciente a los fármacos disponibles.

Por supuesto, sería muy útil poder disponer de una herramienta que permitiera predecir, con una razonable precisión, cual será el curso clínico de cada paciente. Por desgracia no se dispone todavía, en la práctica clínica, de una herramienta de ese tipo. El IBDchip (Inflammatory Bowel Disease DNA Chip) es un chip de DNA desarrollado por la compañía vasca Progenika Biopharma en colaboración con el Dr. Miquel Sans del Clínic -coordinador del proyecto-. Se trata de una prueba muy sencilla para la cual sólo se requiere una pequeña muestra de sangre del paciente. A partir de esta muestra se obtiene el DNA que se deposita sobre un soporte de vidrio (el IBDchip) preparado para la detección de 61 mutaciones, tras ser analizado mediante tecnología láser. Se han realizado 2 estudios españoles, en los que han intervenido varios Hospitales, entre ellos el Hospital Clínico Universitario de Santiago. El estudio incluye a más de 900 pacientes, divididos en dos grupos. El primero permitirá definir una serie de modelos de predicción (uno para cada evento clínico), mientras que el segundo grupo de pacientes servirá como muestra independiente con la cual se comprobará cual es la utilidad real de los mencionados modelos de predicción. En este sentido, es muy importante recordar que serán estos resultados finales los que determinarán cuál es la utilidad exacta del IBDchip en los pacientes con EII en España. Por este motivo, y aunque la realización del IBDchip está ya disponible en nuestro país, no debe de recomendarse su uso en la práctica clínica hasta que conozcamos con exactitud la información pronóstica que proporciona.

Validación europea

Los estudios encaminados a determinar la utilidad del IBDchip no se limitan a nuestras fronteras. El nuevo proyecto comunitario pretende además determinar cuál es la utilidad de esta herramienta en Europa. Esto es imprescindible (con independencia de cuales sean los resultados finales del estudio español), puesto que existe una gran variabilidad genética entre las diferentes áreas geográficas y las distintas etnias presentes en nuestro continente; es relativamente probable que los modelos matemáticos de predicción que resulten de los estudios europeos sean diferentes de los obtenidos en España. Como consecuencia, uno de los primeros propósitos del Proyecto Europeo IBDchip es identificar nuevos factores genéticos con potencial interés para la EII. Se prevé que la versión del IBDchip que se utilizará en estos estudios incluya más de 100 factores genéticos (en vez de 61). Una vez se disponga de esta nueva versión, el Proyecto Europeo IBDchip ha previsto realizar diversos estudios, tanto retrospectivos como prospectivos, con dos finalidades específicas: por una parte definir su utilidad para pronosticar el curso clínico de la enfermedad inflamatoria intestinal y, por otra, determinar su eficacia para predecir la probabilidad de respuesta a fármacos en los pacientes europeos. Otras finalidades de este proyecto son: la optimización de la tecnología de los procesos (que pasa necesariamente por reducir la velocidad, tamaño y coste del aparato láser); el estudio de la potencial aplicación del IBDchip en la rutina clínica; el análisis de los aspectos legales y éticos, y el diagnóstico coste-efectividad de esta herramienta.



Figura 1. Biochip utilizado en el proyecto

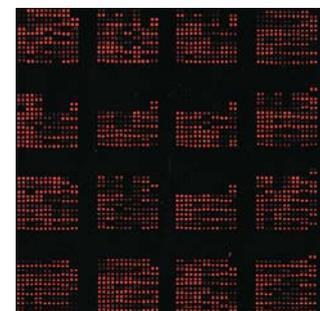


Figura 2. Análisis datos IBDchip

CASO CLINICO: ENFERMEDAD DE CROHN PERIANAL FISTULIZANTE SEVERA Dr. Fernando Macías y Dr. Javier Castro

Se trata de un paciente varón, fumador, que es operado a los 30 años de un quiste sacro pilonidal, con recurrencia y fistulización perianal al año de la cirugía. Tras la reintervención presentó una mala evolución clínica local, asociando además, artralgias, con parámetros inflamatorios ligeramente elevados (PCR 10,2 y orosomucoide 175), por lo que se realizó una íleo-colonoscopia con toma de biopsias, sin hallazgos endoscópicos significativos; a nivel histológico tan sólo destacar la presencia de un leve infiltrado inflamatorio crónico inespecífico a nivel ileal y rectal. Se realizó además un tránsito intestinal informado como normal. Durante los meses siguientes, el paciente presentó diarrea leve, vómitos ocasionales y episodios sépticos locales, por lo que se inició tratamiento con salicilatos tópicos y orales (3 g/día) y antibioterapia con ciprofloxacino y metronidazol. Tras un año de tórpida evolución, en el que el paciente continuó con el hábito tabáquico, se realizó una nueva íleo-colonoscopia en la que sí se demostró enfermedad a nivel ileal y colónico, con presencia de granulomas en la histología, sugestivos de enfermedad de Crohn. Se realizó RNM objetivándose varios trayectos fistulosos complejos con presencia de abscesos a nivel escrotal, que precisaron de limpieza quirúrgica, colocación de setones (foto 1), ciclos cortos de antibioterapia y, tras determinar niveles de TPMT (12,6), se pautó azatioprina (50mg/día), con escasa mejoría clínica, por lo que se decidió iniciar tratamiento de inducción con infliximab (5 mg/kg/día) y mantenimiento con dosis bajas de azatioprina e infliximab.



Foto 1. Enfermedad de Crohn fistulizante perianal (colocación de setones)

ENFERMEDAD DE CROHN COMPLICADA NO FISTULIZANTE Dra. Elena Castro y Dr. Daniel Carpio

CASO CLINICO

Paciente de 25 años, fumador de 10 cigarrillos al día, diagnosticado en el año 1998 de enfermedad de Crohn ileocólica estenosante en otro centro. Acude en enero de 2003 al servicio de urgencias de nuestro hospital por dolor abdominal, náuseas, vómitos, distensión abdominal y síndrome constitucional asociado, de 5 días de evolución. A la exploración física destacaba un IMC de 20 y un abdomen distendido, timpánico y con ruidos aumentados sin palpase masas; el resto de la exploración no presentaba alteraciones significativas. En la analítica presentaba una ferropenia y leve elevación de la PCR y ferritina. En la radiografía de abdomen se apreciaban asas dilatadas de intestino delgado con niveles hidroaéreos, sugestiva de suboclusión intestinal. Con el diagnóstico de brote suboclusivo en paciente con enfermedad de Crohn estenosante, se inicia tratamiento con 6-metilprednisolona 60mg/día en pauta descendente, mesalazina 1gr cada 8 horas y se le recomienda abandono del tabaco. En marzo de 2003 se suspendieron los esteroides y en mayo del mismo año presentó un nuevo brote suboclusivo que respondió nuevamente a terapia con corticoides, añadiendo azatioprina por la presencia de corticodependencia. Seis meses después (noviembre de 2003) presentó un nuevo brote agudo, por lo que ante la falta de respuesta a azatioprina se le recomienda intervención quirúrgica, que el paciente rechaza. Por este motivo, se decide tratamiento con infliximab, con buena respuesta inicial. A los 4 meses, el paciente presentó una reacción alérgica tardía con fiebre, artralgias y erupción cutánea, por lo que se suspende infliximab y se propone de nuevo la intervención quirúrgica que ahora es aceptada por el paciente. En junio de 2004 se lleva a cabo una resección ileal con anastomosis ileocólica termino-terminal. Se administró tratamiento profiláctico de mantenimiento con azatioprina tras la cirugía. En septiembre del 2004 presentó un nuevo brote suboclusivo que requirió tratamiento esteroideo y tres sesiones de dilatación endoscópica con inyección intralesional de corticoides con excelente respuesta, sin haber presentado nueva clínica suboclusiva. En noviembre de 2006, comienza con un brote inflamatorio, con diarrea, dolor y pérdida de peso que precisa nuevo ciclo de esteroides. En ese momento se inicia tratamiento con metotrexate 25 mg/semana IM y ácido fólico, presentando en la última revisión una respuesta parcial. En caso de nueva recaída, el siguiente paso sería iniciar tratamiento con adalimumab.

CASO NÚMERO TRES: COLITIS ULCEROSA GRAVE

Dr. Seijo-Ríos S. y Dr. Pereira-Bueno S.

Se trata de un paciente varón de 39 años de edad procedente de medio urbano que sin hábitos tóxicos ni antecedentes de interés salvo la presencia de ulcus duodenal que ha recibido terapia erradicadora frente a *H. pylori*. Debuta en el año 1999 con un brote moderado de colitis ulcerosa extensa, siendo diagnosticado por criterios clínicos, endoscópicos e histológicos.

Tras cinco años el paciente se mantiene en remisión clínica, sin precisar tratamiento de mantenimiento, momento en el que presenta un nuevo brote moderado de su enfermedad con un índice de actividad de Truelove-Witts de 12 puntos, por lo que se inicia tratamiento con prednisona por vía intravenosa a dosis de 1mg/kg de peso/día unido a antibióticos sistémicos con metronidazol y cefotaxima, heparina de bajo peso molecular y nutrición parenteral mediante acceso venoso central. Las exploraciones radiológicas y endoscópicas revelan la presencia de un brote de colitis ulcerosa en actividad grave, descartándose la presencia de infección por *Citomegalovirus*, la presencia de colecciones intraabdominales o megacolon tóxico con los estudios complementarios realizados. El paciente presenta un empeoramiento clínico progresivo acompañado con anemia y desnutrición paulatinos tras 14 días del tratamiento instaurado, con una cifra de Hemoglobina de 8 g/dL, albúmina sérica de 1,7 g/dL y un colesterol de 100 mg/dL. Ante todo esto se descarta administrar tratamiento con ciclosporina intravenosa para inducir la remisión debido al elevado riesgo de desencadenarse efectos secundarios ante la mala situación clínica del paciente. Es por ello por lo que se decide iniciar infusión de infliximab a dosis de 5mg/kg a razón de infusión en la semana 0, 2 y 6, junto con azatioprina, para inducir la remisión del brote, presentando el paciente una espectacular mejoría clínico-analítica.

Tras dos semanas, previa a la segunda infusión del infliximab el paciente presenta un cuadro de shock séptico con fiebre, pancitopenia y coagulopatía. Ante la gravedad de la situación clínica se realiza un estudio exhaustivo para identificar el foco de la infección, suspendiendo la infusión del anticuerpo anti-TNF e iniciando terapéutica empírica con imipenem. Finalmente se identifica el origen de la infección siendo una bacteriemia por *Stap. epidermidis* secundario al catéter de acceso venoso central el causante del cuadro séptico del paciente. Tras tratamiento antibiótico, azatioprina y corticoterapia se consigue una mejoría clínica y de los patrones nutricionales, siendo el paciente dado de alta. Actualmente se encuentra en remisión clínica completa con azatioprina como tratamiento de mantenimiento.

ANEMIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Dr. Daniel Carpio

Introducción

Entre un 30% y un 50% de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) van a desarrollar anemia a lo largo del curso de la enfermedad(1). La anemia, incluso con cifras de hemoglobina entre 11 y 12 g/dl, provoca un marcado deterioro en la calidad de vida de estos pacientes (2), interfiriendo en sus actividades diarias y en el rendimiento académico y laboral. Su importancia es tal que su presencia se usa como marcador de actividad y gravedad de la enfermedad (está incluida en índices como el CDAI y Truelove-Witts), y algunos autores con gran experiencia en la enfermedad sugieren que su control es tan importante como el del dolor abdominal o la diarrea (3).

Etiología

Las causas de anemia en la EII puede ser múltiples (tabla 1), aunque en más del 80% de los casos se debe a un déficit de hierro o a una anemia de trastorno crónico, frecuentemente asociadas.

La causa más frecuente de ferropenia en la EII son las pérdidas hemáticas digestivas. Ocasionalmente, se debe a una disminución de la absorción (afectación duodenal por la enfermedad de Crohn –EC- o cirugía previa de esa zona) o a disminución de la ingesta o a restricciones dietéticas.

La anemia de los trastornos crónicos (ATC) es un trastorno inmune inespecífico que aparece en enfermedades asociadas con una activación crónica de la inmunidad celular, como las infecciones crónicas, las enfermedades autoinmunes o el cáncer. Existen varios mecanismos fisiopatológicos en la ATC, mediados principalmente por citoquinas proinflamatorias (IFN- γ , TNF- α , IL-6, hepcidina...): “deficiencia funcional de hierro” (retención del hierro en forma de ferritina en los macrófagos y las células dendríticas), inhibición directa de la eritropoyesis, respuesta medular atenuada a la eritropoyetina (EPO), inhibición de la producción de EPO por el riñón y acortamiento de la vida media de los hematíes (4). Así, se ha demostrado que los niveles de EPO son inadecuadamente bajos para el grado de anemia en la EC y en la colitis ulcerosa (CU) (5,6), igual que ocurre en otras enfermedades crónicas.

Manejo de la anemia de la EII (tabla 2)

Debido a la elevada frecuencia de la anemia en estos pacientes, es preciso una monitorización analítica rutinaria que debe incluir la determinación de los parámetros del hierro, la vitamina B12 y el ácido fólico, para detectar su déficit precozmente, antes de que ocurra la anemia. Posteriormente deberemos hacer el diagnóstico correcto y tratarlo de forma específica. Por último, no debemos olvidar controlar la actividad inflamatoria de la propia enfermedad, porque es inútil realizar un tratamiento etiológico si no somos capaces de controlar la inflamación.

Diagnóstico

Para establecer un diagnóstico correcto deberemos realizar las determinaciones analíticas necesarias, incluyendo un estudio completo de anemia (perfil férrico, vitaminas, reticulocitos, frotis de sangre periférica, estudio de hemólisis). El diagnóstico de las causas más infrecuentes de anemia (déficit vitamínicos, hemólisis...) es relativamente sencillo. El diagnóstico diferencial entre las dos causas más frecuentes de anemia (ferropenia y ATC) es fundamental ya que va a tener implicaciones terapéuticas. Habitualmente se utilizan los parámetros del hierro: ambas van a tener un hierro bajo, pero en la anemia ferropénica la ferritina está baja y la transferrina alta, al contrario que en la ATC. Otras determinaciones útiles para este diagnóstico diferencial, como el receptor soluble de la transferrina o la EPO no se realizan de forma rutinaria en todos los centros. En la EII el diagnóstico diferencial puede ser aún más complejo ya que la ferritina puede estar falsamente elevada al comportarse como reactante de fase aguda y la transferrina puede estar disminuida ya que los pacientes con inflamación crónica tienden a tener la albúmina y la transferrina bajas. Así, se ha propuesto que en situaciones de inflamación crónica, el límite inferior de la ferritina se ajuste a 55 $\mu\text{g/l}$ (en vez de 18 $\mu\text{g/l}$).

Tratamiento

La corrección de la anemia debe constituir un objetivo terapéutico específico en estos pacientes. Además de realizar el tratamiento etiológico adecuado (suplementos de vitamina B12 o ácido fólico...), es fundamental el control de la actividad inflamatoria. En esta revisión nos centraremos exclusivamente en las dos causas que suponen el 80% de las anemias de la EII.

-Anemia ferropénica

Hierro oral La reposición oral de hierro es lo indicado en la mayoría de las ocasiones y debe ser siempre nuestra primera opción en casos de EII con ferropenia o anemia ferropénica moderada (>10.5 g/dl de Hb). Existen en el mercado múltiples preparados de hierro oral, en sus formas férrica y ferrosa; ninguno ha demostrado con un nivel de evidencia científica suficiente su superioridad en términos de eficacia o tolerancia respecto a otro, aunque en caso de intolerancia digestiva a un compuesto ferroso se recomienda probar con otro férrico.

Hierro parenteral (tabla 3)

La ferroterapia oral tiene algunas limitaciones que impiden su utilización en todos los pacientes: intolerancia por efectos secundarios digestivos, que parece ser especialmente marcada en los pacientes de EII (hasta un 50% de pacientes con EC y anemia severa); incumplimiento terapéutico; lentitud de acción (se necesitan 4-10 semanas para normalizar las cifras de hemoglobina); ineficacia (cuando las pérdidas hemáticas superan la capacidad de absorción intestinal de hierro o existe afectación duodenal); incluso se postula la posible influencia de la ferroterapia oral en la reactivación de la EII (7).

Si la anemia es grave ($Hb < 10,5$ g/dl), mal tolerada o aparecen estas limitaciones, deberemos buscar vías alternativas de administración. Las vías subcutánea e intramuscular han quedado obsoletas y ya no se comercializan por su menor eficacia, absorción irregular y efectos secundarios. Las formulaciones antiguas de hierro intravenoso también han dejado de utilizarse por sus efectos secundarios: el hierro-dextrano (reacciones de anafilaxia) y el hierro gluconato (toxicidad endotelial tipo “capillary leak síndrome”). El hierro intravenoso disponible actualmente -hierro sacarosa- ha subsanado estos riesgos ya que las reacciones de anafilaxia son anecdóticas y la toxicidad endotelial solo se produce si la velocidad de infusión es mayor a 4 mg/min (8), pudiendo incluso administrarse a pacientes que han sufrido anafilaxia con el hierro-dextrano.

Diversos estudios han demostrado la eficacia del hierro IV para la anemia de la EII, con tasas de respuesta del 47-91%, aunque hasta en un tercio de los casos aparecen recaídas que obligan a la administración de 2 o más ciclos de tratamiento (9,10). La dosis administrada es de 200 mg de Fe-sacarosa 1-3 veces/semana hasta alcanzar la dosis necesaria calculada según la fórmula del déficit estimado de hierro (Déficit total de hierro: $\text{Peso(kg)} \times 0,24 \times (Hb \text{ habitual} - Hb \text{ actual}) + 500$). No es necesario dar dosis de prueba, aunque se recomienda administrar los primeros 25 mg en 15 minutos. Los efectos secundarios son escasos y es seguro en el embarazo y el postparto.

-Anemia de trastorno crónico

Hasta hace poco, el único tratamiento existente para la ATC era el tratamiento de la enfermedad de base ya que no existían fármacos específicos. Estudios en modelos animales han demostrado que algunos de los mecanismos fisiopatológicos de la ATC pueden ser contrarrestados con la adición de dosis suprafisiológicas, de EPO (11); su eficacia en humanos se ha demostrado en la anemia del cáncer y de la artritis reumatoide. Dos ensayos clínicos han demostrado la eficacia de la EPO en pacientes con EC y anemia grave ($< 10,5$ g/dl de Hb) no respondedora a tratamiento con hierro (12,13). La dosis utilizada es de 150 UI/kg de EPO dos veces/semana durante cuatro semanas, lográndose respuesta en el 82-95% con un aumento medio de las cifras de hemoglobina de 1.7-4,9 g. No hubo efectos secundarios graves. En el segundo estudio, en el que se reponían previamente los depósitos de hierro, se obtuvieron los mejores resultados. También se ha demostrado, en un estudio abierto, la eficacia de la EPO en pacientes con CU y anemia que no responde a hierro intravenoso, obteniéndose respuesta en el 75% de los pacientes (14). También se ha ensayado eficazmente en un número pequeño de pacientes pediátricos (15)

Un estudio posterior ha intentado hallar los factores predictivos de repuesta al hierro intravenoso, para tratar de identificar precozmente a los pacientes que van a precisar tratamiento con EPO (16). Mediante un análisis de regresión logística, solo tres variables demostraron su influencia (el receptor soluble de la transferrina, la transferrina y la EPO), siendo la transferrina el parámetro más fácilmente utilizable en la práctica clínica diaria. Estableciendo el punto de corte en 2.9 g/l se obtenía una sensibilidad del 80% y una especificidad del 69% para identificar a los no respondedores al hierro intravenoso. Basándose en este punto de corte, los autores proponen tratar directamente con EPO a todos los pacientes que presenten una transferrina $< 2,9$ g/l. Recientemente se ha demostrado también la eficacia de la darbopoetina alfa (0.9 microg/kg/sem) junto con hierro-sacarosa, con respuesta en el 75% de los casos (17); de momento existen más evidencia respecto a la utilidad de la EPO, y la darbopoetina tiene la desventaja de ser más cara.

-Resumen de tratamiento (figura 1)

En los pacientes con ferropenia sin anemia, se debe administrar una dosis moderada de hierro oral, lo suficiente como para mejorar las funciones cognitivas y la calidad de vida sin producir demasiados efectos secundarios. Si la anemia es moderada, debe administrarse hierro oral en altas dosis (hasta 200 mg/d). Si la anemia es grave (Hb menor de 10.5 g/dl), se debe administrar hierro IV. Dada la elevada eficacia del hierro IV aislado (65-75% en los estudios mejor diseñados), la EPO, debido a su precio y a sus posibles efectos secundarios cardiovasculares, debe reservarse para aquellos pacientes con anemia grave que no responden a Fe IV (según algunas series, el 30% de los pacientes con anemia grave, es decir en el 5% de los pacientes con EII y anemia). La mayoría de los pacientes puede ser tratado satisfactoriamente con estas medidas terapéuticas, siendo excepcional la necesidad de transfusión.

Conclusiones

La anemia es un trastorno frecuente en la EII, que provoca una importante alteración en la calidad de vida por lo que debe ser diagnosticada precozmente y tratada de forma agresiva; en su patogenia predominan la ferropenia debida a pérdidas hemáticas intestinales y la anemia de trastornos crónicos secundaria a la inflamación, aunque siempre hay que tener en cuenta la posibilidad de otro origen. La reposición de hierro por vía oral presenta limitaciones por su absorción limitada y efectos secundarios, por lo que debe reservarse para ferropenias sin anemia o anemia leve; en casos de intolerancia o falta de respuesta deberemos usar hierro-sacarosa por vía intravenosa. La EPO debe reservarse para aquellos pacientes con anemia grave, que no han respondido a hierro IV y en los que un tratamiento agresivo de su EII no ha suprimido la inflamación.

Tabla 1. Causas de anemia en la enfermedad inflamatoria intestinal.

- **Frecuente:**
 - Ferropenia
 - Pérdidas digestivas crónicas
 - Déficit de absorción (EC duodeno-yeyunal)
 - Disminución de ingesta/restricciones dietéticas
 - Trastornos crónicos
- **Ocasional:**
 - Déficit de vitamina B12 (EC ileal/resección ileal; EC gástrica)
 - Déficit de ácido fólico(EC duodeno-yeyunal, malaabsorción, dieta insuficiente o interacciones farmacológicas - sulfasalazina, metotrexate-).
 - Fármacológica (sulfasalazina, AZA/6MP/metotrexate, mesalazina)
- **Excepcional:**
 - Hemólisis (anemia hemolítica autoinmune asociada a EII o secundaria a fármacos, p ej salazopirina)
 - Sind. Mielodisplásico
 - Anemia aplásica (generalmente por fármacos: SSZ, 5ASA, MTX, AZA).
 - Déficit de glucosa 6P-Deshidrogenasa
 - Otras (sobrecrecimiento bacteriano...)

Tabla 2. Manejo de la anemia en la EII.

- Diagnóstico precoz (monitorización analítica)
- Diagnóstico etiológico correcto
- Tratamiento etiológico cuando sea preciso
- Control de la enfermedad de base
- Reposición de los depósitos de hierro
- Utilización de EPO en los casos necesarios

Tabla 3. Indicaciones de hierro intravenoso en la EII

- Anemia ferropénica grave (Hb<10.5 g/dl) o mal tolerada
- Intolerancia a hierro oral por efectos secundarios.
 - Ineficacia
 - pérdidas hemáticas continuas
 - malabsorción

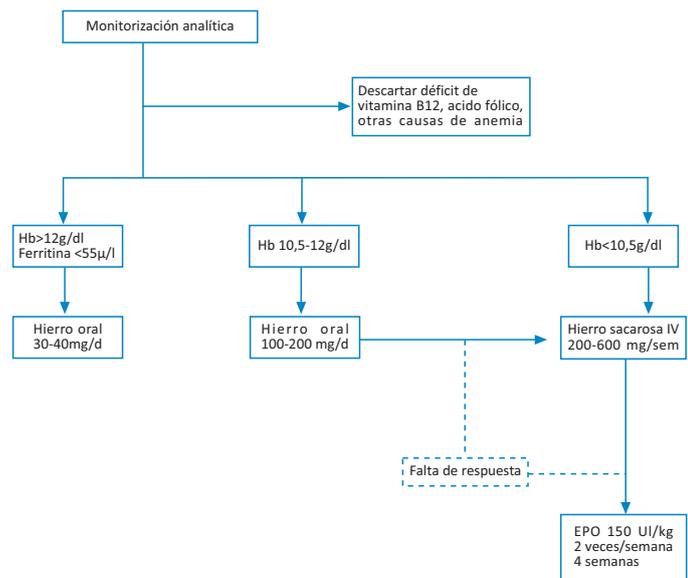


Figura 1. Algoritmo del tratamiento de la anemia en la EII

BIBLIOGRAFÍA

1. Gasche C et al. Semin Hematol 2006; 43 (Suppl 6): S18-S22.
2. Cronin W et al. Am J Gastroenterol 2001; 96:429-38.
3. Gasche et al. Gut 2004 ; 53(8) : 1190-1197.
4. Means et al. J Cell Physiol 1992; 150: 59-64.
5. Gasche C et al. Dig Dis Sci 1994; 39: 1930-1934.
6. Gasche et al. Digestion 1999; 60: 262-267.
7. Erichsen K et al. Scand J Gastroenterol 2003; 38:543-548.
8. Fishbane et al. Semin Dial 2000; 13: 381-4.
9. Bodemar G et al. Scand J Gastroenterol 2004; 39: 454-45.
10. Gasche C et al. Ann Int Med 1997; 126 : 782-787
11. Tilbrook et al. Int J Biochem Cell Biol 1999.
12. Schreiber S et al. N Eng J Med 1996; 334: 619-62.
13. Gasche C et al. Ann Int Med 1997; 126 : 782-787.
14. Gasche C et al. Digestión 1999; 60: 262-267.
15. Dohil R et al. J Pediatr 1998; 132 (1): 155-9
16. Gasche C et al. Am J Gastroenterol 2001; 96: 238.
17. Koutroubakis IE et al. Eur J Gastroenterol Hepatol 2006 Apr; 18(4): 421-5

TRABAJOS PRESENTADOS POR EIGA A CONGRESOS INTERNACIONALES:

UEGW Congress 2007: 15th United European Gastroenterology Week. Paris 27-31 octubre 2007

ADALIMUMAB MAINTENANCE THERAPY IN FISTULIZING CROHN'S DISEASE PATIENTS WITH INTOLERANCE OR LOST OF RESPONSE TO INFLIXIMAB Barreiro M., Echarri A., Carpio D., Pereira S., Lorenzo A., Castro J

En este estudio se analiza la respuesta a Adalimumab a largo plazo en 16 pacientes con enfermedad de Crohn fistulizante con intolerancia o pérdida de respuesta previa al Infliximab. Se concluye que el tratamiento de mantenimiento con Adalimumab disminuye el índice de actividad perianal y consigue unas cifras adecuadas de remisión a largo plazo de la enfermedad en pacientes de Crohn fistuloso perianal. No se observa influencia del uso de inmunosupresores y el tabaco y los pacientes intolerantes a Infliximab responden mejor que los que habían presentado pérdida de respuesta.

Semana de las Enfermedades Digestivas. Madrid 2007 15 al 19 de Junio

TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON ADALIMUMAB EN LA ENFERMEDAD DE CROHN FISTULIZANTE PERIANAL. EXPERIENCIA GALLEGA. Echarri A., Barreiro M., Carpio D., Pereira S., Lorenzo A., Castro J

Es el mismo trabajo que el presentado en París, sin analizarse los datos de inmunosupresores y tabaco.

RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN. EXPERIENCIA GALLEGA. EIGA

Castro E., Barreiro M., Echarri A., Carpio D., Pereira S., Lorenzo A., Castro J.

En este estudio se analizan los resultados de Infliximab a largo plazo (hasta los 2 años) en pacientes con enfermedad de Crohn inflamatoria y fistulizante. Se concluye que Infliximab ha demostrado ser eficaz para el tratamiento a largo plazo en pacientes con enfermedad de Crohn tanto fistulizante como inflamatoria, aunque se observa una pérdida progresiva de eficacia con el tiempo y que el tratamiento concomitante con inmunosupresores favorece el mantenimiento de la respuesta.

AGENDA

PROXIMOS EVENTOS IMPORTANTES PARA LA INFLAMATORIA:

I Reunión Internacional de EII. Madrid 27-28 Septiembre
XVIII REUNIÓN NACIONAL DE GETECCU. Madrid 5 y 6 de octubre de 2007.
United European Gastroenterology Week. Paris, 27-30 Octubre 2007
3rd Congress of ECCO - the European Crohn's and Colitis Organisation, Lyon February 28 - March 1, 2008.
Digestive Disease Week 2008. San Diego, 17-22 mayo 2008
III Reunión de actualización en EICI (EIGA). Vigo noviembre 2008

WEBS DE SOCIEDADES RELACIONADAS CON INFLAMATORIA:

www.geteccu.org
www.aegastro.es
www.sepd.es
www.uegw.org
www.ddw.org
www.ecco-ibd.org
www.cdfa.org
www.sgpd.net

REVISTAS DIRECTAMENTE RELACIONADAS CON INFLAMATORIA:

Inflammatory Bowel Disease (www.ibdjournal.com)
Journal of Crohn's and Colitis (www.ecco-jccjournal.org)
Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día (www.geteccu.org/Revista/RevGeteccu.asp)

REVISTAS DE DIGESTIVO CON HABITUAL PRESENCIA DE PUBLICACIONES DE EII

Gastroenterology (www.gastrojournal.org)
Gut (www.gut.bmj.com)
American Journal of Gastroenterology (www.amjgastro.com)
European Journal of Gastroenterology (www.eurojgh.com)
Revista española de enfermedades digestivasb (www.grupoaran.com/WEB/ediciones/revistas/002.asp)
Gastroenterología y Hepatología (www.doyma.es/revistas)