



INFLAMATORIA

"REVISTA OFICIAL DEL GRUPO EIGA"

Nº 2



PRÓXIMOS EVENTOS IMPORTANTES PARA LA INFLAMATORIA:

3er Annual European Conference: Prespectives in IBD. Praga . 6-7 junio 2008
Curso de Actualización en Enfermedad inflamatoria intestinal. Córdoba 26-27 junio 2008
XIX Reunión Nacional de GETECCU. Madrid 3 y 4 de octubre de 2008.
United European Gastroenterology Week. Viena, 18-22 octubre 2008
III Jornadas Monográficas de actualización en EICI (EIGA). Vigo 21 y 22 de 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.ccfa.org

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 digestivas (www.grupoaran.com/WEB/ediciones/revistas/002.asp)
Gastroenterología y Hepatología (www.doyma.es/revistas)

INFLAMATORIA
"REVISTA OFICIAL DEL GRUPO EIGA"

ÍNDICE

LA EDITORIAL	pág. 3
PAPEL DE LA GENÉTICA EN LA EII	pág. 4-5
PAPEL DE LA INMUNOLOGÍA EN LA EII	pág. 6-8
PAPEL DE LA MICROBIOLOGÍA EN LA EII	pág. 9-12
REVISIÓN: LEUCOCITOAFERESIS	pág. 13-16
AGENDA	pág. 17

COMITÉ EDITORIAL

Manuel Barreiro de Acosta
Daniel Carpio López
Javier Castro Alvariño
Ana Echarri Piudo
Alberto Fernández Villaverde
David Martínez Ares

JUNTA DIRECTIVA

Presidente: Javier Castro Alvariño
Vicepresidente: Aurelio Lorenzo González
Secretario: Santos Pereira Bueno
Tesorero: Daniel Carpio López
1ª Vocal: Ana Echarri Piudo
2ª Vocal: Manuel Barreiro de Acosta

SECRETARÍA TÉCNICA:

 **congrega**
Grupo de servicios

dirección: C/ Rosalía de Castro, 13 - 1º Izda. 15004 A Coruña
teléfono: 981 216 416 fax: 981 217 542
e-mail: congrega@congrega.es web: www.congrega.es

TRABAJOS PRESENTADOS POR EIGA A CONGRESOS INTERNACIONALES:

Digestive Disease Week and the 109th Annual Meeting of the AGA Institute.
San Diego 17-22 may 2008.

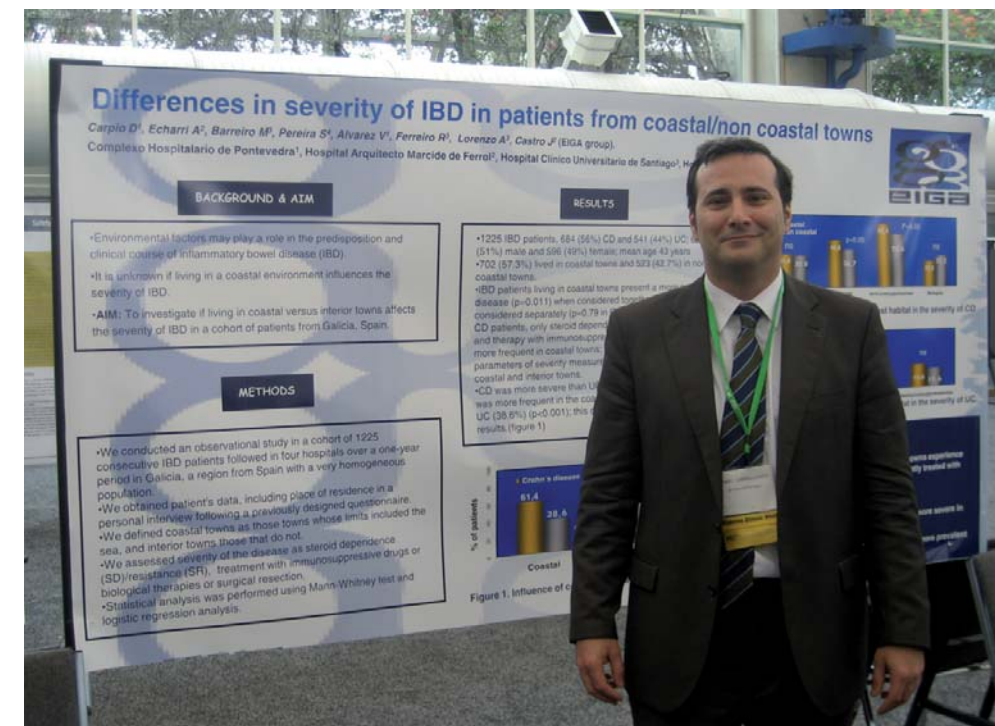
“Influence Of Rural/Urban Environment In The Severity Of Inflammatory Bowel Disease”

En este estudio se analiza la probable influencia del origen rural o urbano en la gravedad de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa. No se han encontrado diferencias en cuanto a la gravedad según los orígenes de los pacientes

“Differences In Severity Of Inflammatory Bowel Disease In Patients From Coastal Versus Non-coastal Towns”

En este estudio se analiza la probable influencia del origen costero o interior en la gravedad de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa. Se ha observado que los pacientes costeros desarrollan una enfermedad más severa, aunque probablemente esto esté relacionado con que en la costa se observan más pacientes con enfermedad de Crohn, que son más graves que los de colitis ulcerosa.

Estos 2 mismos trabajos también habían sido previamente presentados en el 3rd ECCO Congreso celebrado en Lyon, France en February 28-March 1 2008



EII: INTERACCIÓN ENTRE CLÍNICOS Y BÁSICOS

Las enfermedades inflamatorias intestinales, tanto la enfermedad de Crohn como la colitis ulcerosa, son el claro ejemplo de enfermedades multifactoriales complejas. Esto significa que además de interactuar múltiples factores en el origen de las mismas, no existe un solo tratamiento curativo específico para ellas.

Los médicos que nos dedicamos monográficamente al tratamiento de estas enfermedades constantemente nos encontramos ante una pregunta formulada bien por pacientes o por familiares a la que nos es muy difícil, por no decir prácticamente imposible, responder: “¿Por qué se produce esta enfermedad?”. Todos nosotros sabemos que si en un futuro próximo queremos responder a la misma, no seremos nosotros los clínicos quienes aportemos una mayor información, sino que esta la obtendremos de los resultados de los estudios básicos y la luz que nos aporten a la fisiopatología de estas enfermedades.

Por otra parte los avances en los tratamientos de estas enfermedades van directamente relacionados con los hallazgos de las ciencias básicas, un claro ejemplo son los fármacos inmunomoduladores, pero sobre todo los fármacos anti-tnf alfa, ya que si no se hubiese estudiado el papel del factor de necrosis tumoral alfa en la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria, no se habrían desarrollado los fármacos más efectivos en la actualidad para los casos más complejos tanto de enfermedad de Crohn como de colitis ulcerosa.

Es complicado establecer los límites en el conocimiento de fisiopatología que debemos tener los clínicos, la respuesta es que cuanto más mejor, pero con los avances en los tratamientos en los últimos años creo que es fundamental estar al día de los mismos, por lo que no siempre se dispone del tiempo suficiente para aumentar o perfeccionar los conocimientos básicos. De este modo, una interacción dinámica de los clínicos con los investigadores de las ciencias básicas es fundamental para permitir comprender de una manera “globalizada” estas enfermedades.

En este segundo número de Inflamatoria hemos reunido a tres investigadores básicos que nos han aportado desde su visión el papel de la genética, de la inmunología y de la microbiología en las enfermedades inflamatorias. Como veremos a continuación estos tres campos de estudio son fundamentales, lógicamente cada autor defiende más su área de trabajo, para el perfecto conocimiento de la fisiopatología, etiopatogenia y tratamiento de la enfermedad de Crohn y de la colitis ulcerosa. Probablemente solo la presencia de un epidemiólogo podría haber aportado un poco más de información, pues no hemos de olvidarnos de la importancia de los factores ambientales, aunque con seguridad este tema podrá ser tratado en posteriores números de Inflamatoria.

Desde EIGA agradecemos a los tres colaboradores sus aportaciones, pero en especial al Profesor Salvador Peña de Amsterdam por aportarnos sus conocimientos de alto impacto a nuestra publicación. El profesor Peña representa la excepción que confirma la regla de esta editorial, él es un clínico formado con Truelove que se ha dedicado en mayor profundidad a la investigación básica de inmunología y genética, siendo una referencia mundial cuando no se tenían los avances técnicos de ahora, pero sin llegar a abandonar la práctica clínica con los pacientes.



Manuel Barreiro de Acosta

Unidad Monográfica EII
Servicio de Aparato Digestivo CHUS

VALOR DE LA GENÉTICA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTestinal

A. S. Peña

Profesor Emérito del Centro médico de la Universidad “VU”, Ámsterdam, Holanda

Correspondencia

Prof. A. S. Peña, MD, PhD, FRCP, AGAF
Fransche Brug 22, 2271 BE Roelofarendsveen
Los Países Bajos
E-mail: pena.as@gmail.com

La genética ha avanzado a pasos agigantados gracias a avances técnicos que ha permitido el conocimiento del genoma humana. Estudios en poblaciones a nivel mundial han revelado que la variabilidad genética es menor de lo que se podría pensar en los diferentes continentes y etnias existentes. La diferencia en el ADN de los individuos se limita a una base de cada mil individuos normales permite la búsqueda de variaciones comunes en sujetos con enfermedades a nivel mundial. Estas diferencias que se conocen en inglés como SNPs (Single Nucleotide Polimorphisms) y diferencias en haplotipos conjunto de variaciones que se heredan conjuntamente (HAPMAP=mapa de haplotipos) nos permiten empezar a comprender la relación entre genética y enfermedad. Así recientemente se ha encontrado un SNPs cuya presencia en un 10% a nivel mundial sugiere una predisposición genética para la obesidad. Esto favorece el concepto de “una enfermedad común corresponde a una variedad genética común” y el mapa de estas variedades genéticas contribuirá a conocer la predisposición genética para las enfermedades complejas, multifactoriales y poligénicas como son la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Aunque muchas de las variaciones genéticas proceden del principio de la migración humana de África hacia otros continentes cambios más recientes en el ambiente a principios del siglo XX como la introducción de la refrigeración y la mejora en la higiene han hecho prevalecer la presencia de ciertos SNPs en sujetos con enfermedades complejas y crónicas. Así también los cambios introducidos en la dieta y en el ambiente, primero en los países de la civilización occidental después de la segunda guerra mundial, y en las últimas décadas en el sur de Europa y Asia, no han permitido la adaptación de los genes que regulan la barrera del aparato digestivo y que son tan importantes para la absorción selectiva de nutrientes, eliminación de tóxicos, y regulación de la respuesta inmune innata. Mutaciones en grupos de genes que regulan la interacción con la flora intestinal conllevan a una alteración de la respuesta inmune adquirida para dar lugar a una inflamación crónica. Si se confirma esta hipótesis es posible que haya un cambio radical en el enfoque terapéutico de estas enfermedades y de la inmunosupresión pasemos a intervenir en la regulación de la interacción entre la flora intestinal y la pared intestinal.

Genes que regulan la respuesta inmune y procesos autofágicos

Hace escasamente siete años se descubrió el primer gene envuelto en la susceptibilidad para padecer la enfermedad de Crohn (CARD15), gen NOD2 en la nomenclatura actual. Aunque su función hoy en día no está del todo aclarada no cabe duda que la relación con la flora intestinal y mecanismos de defensa junto con los receptores Toll suponen un trastorno de la respuesta inmune. NOD2, la molécula intra-citoplasmática codificada por el gen NOD2 se expresa preferentemente en las células de Paneth en la región ileocecal explicando hasta cierto punto la fuerte asociación de mutaciones de este gen con la localización en la región ileocecal. NOD2 y los receptores Tol 2 y 4 son importantes en el reconocimiento de las bacterias del lumen gastrointestinal. Además el ileon es una región rica en la presencia de alfa-defensinas, antibióticos naturales que contribuyen a regular la respuesta inmune innata y a constituir una barrera intestinal impermeable a bacterias patógenas.

De hecho, ahora se sabe que pacientes con mutaciones del CARD15 expresan también menos alfa defensinas. Además ratones transgénicos que expresan menos defensinas alfa tiene un número anormal de bacterias en el lumen intestinal.

Las defensinas beta por el contrario se expresan preferentemente en el colon y hay claras diferencias entre la enfermedad de Crohn del colon y la colitis ulcerosa. También en esta área avances en la genética demostrando la gran variabilidad de expresión del número de copias de ciertos genes en el genoma humano, se han encontrado que variaciones en el número de copias de un gen polimórfico del cromosoma 8, región p23.1 que codifican la beta defensinas es menor en pacientes con enfermedad de Crohn del colon. En algunas poblaciones se ha encontrado una interacción epistática entre las mutaciones del CARD15 y una región de 250KB del cromosoma 5 brazo largo q31. En esta región se encuentra varios genes envueltos en la regulación de la inflamación como la IL13 que juega un papel en el predominio Th2 en la colitis ulcerosa. También la IL4, IL5, IL3 y CSF2 se encuentran en esta región. Más recientemente dos genes involucrados en la regulación de los procesos autofágicos han sido descubiertos, el ATG16L y el IRGM

Genes envueltos en la regulación de la permeabilidad y en detoxificación

En el cromosoma 5, el gen SCL el haplotipo SLC22A4/SLC22A5 (20) codifica por moléculas envueltas el transporte de cationes y moléculas como carnitina (OCT-1 y OCT2). Otro gen importante en la estructura de la células epiteliales es el DLG5 en el cromosoma 10.

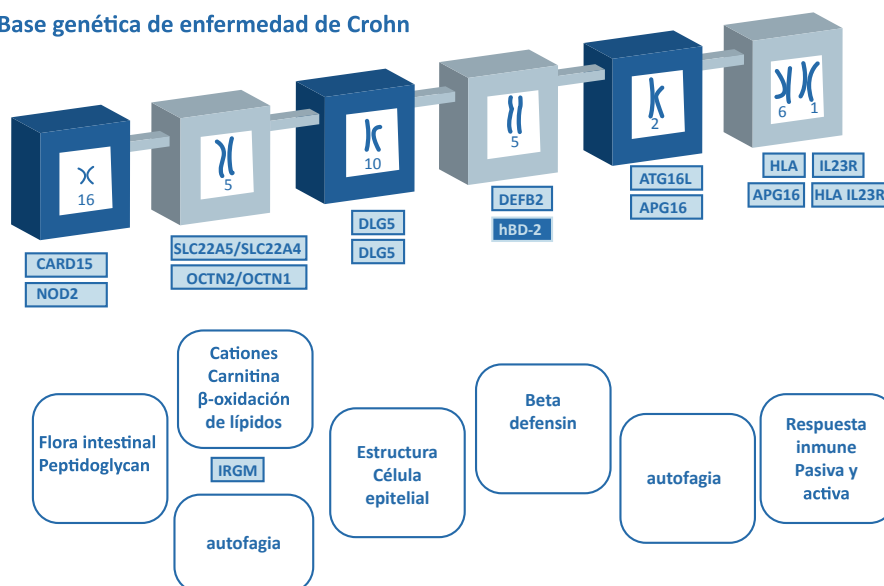
MDR1 y más recientemente el gen pregnane X receptor (PXR) envueltos en la detoxificación y expulsión de tóxicos están implicado en la patogenia de la colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.

En resumen, una constelación de genes que regulan la respuesta innata, la permeabilidad y detoxificación contra tóxicos y bacterias y la compleja regulación del proceso de autofagia intestinal son los nuevos elementos que habrá que estudiar para entender la susceptibilidad a padecer la enfermedad inflamatoria crónica intestinal y elaborar instrumentos para poder pronosticar la evolución del curso de los diferentes subgrupos de pacientes.

Bibliografía

- Shih DQ, Targan SR. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol 2008;14:390-400.
- Marks DJ, Segal AW. Innate immunity in inflammatory bowel disease: a disease hypothesis. J Pathol 2008;214:260-6.
- Achkar JP. IL23R and ATG16L1 SNPs in IBD: alphabet soup or something more? Am J Gastroenterol 2008;103:628-30.
- Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature 2007;448:427-34.

Base genética de enfermedad de Crohn



PAPEL DE LA INMUNOLOGIA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Javier Cid

Centro de Transfusión de Galicia

Introducción

La EII es una enfermedad crónica de características autoinflamatorias, en la que el sistema inmunitario juega un importante papel. Los estudios inmunológicos en la EII son de gran ayuda en la comprensión de su etiología y patogenia, lo cual se ha traducido en los últimos años en un incremento en el arsenal terapéutico disponible. Adicionalmente, estos estudios pueden contribuir al diagnóstico de la EII.

Etiopatogenia de la EII: alteraciones del sistema inmunológico

En la EII confluyen varios factores: ambientales, genéticos e inmunes. Los factores inmunes implican tanto a los mecanismos de respuesta inmunitaria innata (basada en células y moléculas que carecen de memoria inmunológica y presentan una especificidad limitada a sólo unos cuantos patrones moleculares, pero originan respuestas muy rápidas) como a los de la respuesta inmunitaria adaptativa, cuyas células y moléculas (linfocitos T y su receptor clonotípico, y linfocitos B con sus anticuerpos específicos, unidos a membrana o secretados) presentan, además de memoria inmunológica, un amplio repertorio de especificidades, pero cuyas respuestas requieren más tiempo para desarrollarse. Para ambas respuestas, innata y adaptativa, existe una fase de reconocimiento y una fase efectora, vigiladas estrechamente por mecanismos de regulación cuya alteración conduce a la aparición de enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes. La hipótesis más aceptada actualmente postula que el evento inicial en la EII consiste en una alteración en la fase de reconocimiento de la inmunidad innata, cuyo efecto final es la activación de la inmunidad adaptativa. Son los mecanismos efectores de esta respuesta adaptativa los principales causantes del daño tisular. La alteración de los mecanismos reguladores contribuye al inicio y mantenimiento de la respuesta inmunitaria anómala.

Contribución de la Inmunología al diagnóstico

El diagnóstico de la EII es fundamentalmente clínico, aunque determinadas pruebas inmunológicas pueden facilitar la determinación de actividad, el diagnóstico diferencial, y la clasificación en subtipos de posible interés pronóstico.

- Pruebas serológicas: además de su valor diagnóstico, son una prueba de la implicación de la inmunidad adaptativa en la EII. Se distinguen varios grupos de anticuerpos, según el antígeno al que reconocen: oligomanano (ASCA/gASCA), otros glicanos (AMCA, ACCA, ALCA), proteínas bacterianas (anti-CBir1, anti-OmpC, anti-I2) y antígenos perinucleares de granulocitos (pANCA). El valor de estas pruebas radica en la correlación de la presencia y título de estos anticuerpos con determinados fenotipos de EII, de diferente comportamiento en cuanto a probabilidad de complicaciones y duración de la enfermedad.
- Estudios celulares: distintas subpoblaciones celulares muestran variaciones tanto en número como en función, relacionadas con la actividad de la enfermedad. Estos cambios pueden ser detectados mediante estudios de inmunofenotipo en sangre periférica o en mucosa intestinal. Se han descrito aumentos de población de linfocitos T memoria CD4+CD45RO+, que además expresan niveles elevados de TNF α , y de monocitos CD16+CD56+, así como un incremento de la actividad oxidativa de células mononucleares, mantenida incluso en las fases de remisión.

- Estudios genéticos: en al menos 10 regiones cromosómicas, denominadas IBD-1 a IBD-10, se localizan genes relacionados con la susceptibilidad para la EII o con el fenotipo de la enfermedad. Muchos de estos genes están asociados con la respuesta inmunitaria; entre ellos, receptores de la inmunidad innata (como los TLR y NOD), citoquinas y sus receptores (IL6, IL12, TGF α , TL1A, IL23R, TNF α -R), receptores de quimioquinas (CCR5, CCR9) y moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad, como el antígeno HLA-DR103.

Inmunoterapia de la EII

Los avances en el conocimiento de la etiopatogenia de la EII han permitido reunir una considerable colección de terapias médicas. Gran parte de estos tratamientos se basa en fármacos que actúan sobre los procesos inflamatorios y sobre la respuesta inmunitaria, con el fin de inhibir los efectos de los mediadores de la inflamación o evitar la producción de éstos, bloqueando la respuesta inmunitaria a diferentes niveles. Entre estos tratamientos se encuentran:

- Fármacos derivados de 5-ASA: su actividad terapéutica se basa en un efecto antiinflamatorio, inhibiendo la acción de ciclooxigenasa, lipooxigenasa, células B y citoquinas inflamatorias.
- Corticoides: presentan efecto antiinflamatorio e inmunosupresor de amplio espectro, actuando sobre linfocitos, monocitos/macrófagos y neutrófilos. Interfieren en el reclutamiento y proliferación de estas células, y disminuyen además la producción de mediadores solubles de la inflamación.
- Inmunomoduladores: fármacos dirigidos a modificar la función de los linfocitos T y B, aunque la especificidad de su mecanismo de acción no suele ser tan restringida como para actuar sólo sobre estas células. Podemos distinguir en este grupo: 1) inhibidores de la proliferación, de amplio espectro (6-mercaptopurina/azatioprina y metotrexate) o de espectro más restringido a linfocitos (mofetil micofenolato), que bloquean la respuesta inmunitaria al inhibir la síntesis de ADN previa a la proliferación linfocitaria, y 2) antagonistas de calcineurina (Ciclosporina A, tacrolimus), que inhiben la respuesta a IL-2.
- Agentes biológicos: este grupo terapéutico engloba distintos fármacos que, al menos teóricamente, presentan mayor especificidad que los grupos anteriores al actuar sobre mecanismos inmunopatogénicos de la enfermedad. Lo componen un conjunto de moléculas diversas, fundamentalmente anticuerpos monoclonales, ácidos nucleicos o proteínas recombinantes, dirigidas contra: citoquinas (anticuerpos monoclonales contra TNF α , IFN γ o la proteína p40 común a IL-12 e IL-23, o bien moléculas inhibitoras de IL-12/IL-23 como apilimod), receptores de citoquinas (anticuerpos monoclonales contra receptores de IL-6 o IL-2), moléculas de adhesión celular (anticuerpos monoclonales contra las integrinas α 4 como natalizumab, o el oligonucleótido antisentido alicaforsen, inhibidor de ICAM-1), o proteínas de membrana de linfocitos T (visilizumab, anticuerpo antiCD3 ϵ). Actualmente muchos de estos fármacos se encuentran todavía en fase de estudio clínico, siendo los más establecidos en la práctica clínica los anticuerpos monoclonales anti-TNF α (infliximab y adalimumab).

- Procesos de citoaféresis: el mecanismo de acción de la aféresis celular, sea de leucocitos o específica de granulocitos/monocitos, parece basarse sobre todo en el incremento en número y función de linfocitos T reguladores CD4+CD25+. El gran atractivo de este tratamiento es su práctica ausencia de efectos secundarios.

Conclusiones

En los últimos años se ha producido un enorme avance en el conocimiento de la EII. Muchos de estos adelantos se fundamentan en descubrimientos acerca de la inmunopatogenia de la enfermedad. Es de esperar que en los años venideros la Inmunología pueda seguir contribuyendo al manejo de la EII, profundizando en la etiopatogenia, apoyando el diseño de nuevos protocolos terapéuticos, dilucidando el mecanismo de acción de los tratamientos inmunoterápicos y guiando, en colaboración con otra área de gran interés actual, la farmacogenómica, la selección de terapias adecuadas para grupos específicos de pacientes, en función de sus características inmunológicas.

Bibliografía

- Scaldaferrì F and Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: progress and current concepts of etiopathogenesis. *Journal of Digestive Diseases* 2007; 8: 171-178.
- Peyrin-Biroulet L, Standaert-Vitse A, Branche J and Chamaillard M. IBD serological panels: facts and perspectives. *Inflammatory Bowel Diseases* 2007;13:1561-1566.
- Kozuch P and Hanauer S. Treatment of inflammatory bowel disease: a review of medical therapy. *World Journal of Gastroenterology* 2008; 14(3): 354-377.
- Cómo se nombra un anticuerpo monoclonal: <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/13280.html>

FISIOLOGÍA	INMUNIDAD INNATA	INMUNIDAD ADAPTIVA
Velocidad de respuesta	Rápida	Lenta (sobre todo la respuesta primaria)
Moléculas diana	Invariantes	Específicas de patógeno
Repertorio	Limitado	Muy amplio
Distribución de receptores	No clonal	Clonal
Codificación de receptores	Línea germinal	Línea germinal, con reordenamiento
Memoria	No	Sí
COMPONENTES		
Células	■ Células epiteliales ■ Células fagocitas (neutrófilos, monocitos, macrófagos) ■ Células liberadoras de factores de inflamación (eosinófilos, mastocitos, basófilos) ■ Células presentadoras de antígeno (células dendríticas): activan la inmunidad adaptiva ■ Células efectoras directas (células NK)	■ Linfocitos T (helper, citotóxicos, reguladores) ■ Linfocitos B (clásicos, células B reguladoras)
Moléculas libres	■ MBL (Mannose Binding Lectin) ■ PCR y otros reactantes de fase aguda ■ Factores de complemento	■ Anticuerpos séricos y de secreciones
Moléculas de membrana o cito plasmáticas	■ TLR (Toll-like receptors) ■ NLR (Nod-like receptors) ■ Receptores scavenger	■ TCR (receptor clonotípico de linfocitos T) ■ Ac de membrana (linfocitos B)
IMPLICACIÓN EN LA ETIOPATOGENIA		
Mecanismos inmunopatológicos	■ Alteraciones en la fase de reconocimiento, que conducen a una activación inadecuada de la inmunidad adaptiva	■ Lesión celular por los mecanismos efectoras de la inmunidad adaptiva ■ Alteraciones de los mecanismos reguladores
CONTRIBUCIÓN AL DIAGNÓSTICO		
Determinaciones seriológicas	■ PCR ■ Orosomucoide	■ Antiglicanos (ASCA, ALCA, AMCA, ACCA) ■ Anti-proteínas bact. (OmpC, I2, CBir1) ■ pANCA
Estudios celulares	■ Subpoblaciones de monocitos ■ Aumento capacidad oxidativa celular	■ Aumento de células memoria (linfocitos T CD4+CD45RO+)
Inmunogenética	■ NOD2, TLR4	■ IL23R, HLA
MANIPULACIÓN TERAPÉUTICA		
Fármacos convencionales	■ 5-ASA, 6-MP/AZA, MTX	■ CsA, tacrolimus, mofetil micofenolato
Agentes biológicos	■ Corticoides	■ Anti-IFNγ, anti-IL-12/IL-23, anti-IL-2R, anti-CD3ϵ
	■ ϵ ■ Anti-TNFα, anti-integrinas, anti-ICAM1	
Citoaféresis	■ Disminución de células proinflamatorias activadas (granulocitos, monocitos)	■ Incremento en el número y función de células (linfocitos T CD4 + CD25+)

Tabla 1. Características de la inmunidad innata y adaptiva, y su relevancia en EII.

PAPEL DE LA MICROBIOLOGÍA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTestinal

Antonio Lozano-León

Servicio de Aparato Digestivo y Fundación para la Investigación en Enfermedades Digestivas.
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

Durante el siglo XX la Microbiología ha experimentado un rápido desarrollo en dos direcciones distintas, una básica y otra aplicada. En su aspecto aplicado, los progresos de Koch condujeron a un extenso desarrollo de la microbiología médica y la inmunología en la primera parte del siglo, con el descubrimiento de muchas nuevas bacterias patógenas y el establecimiento de los principios por lo que estos patógenos infectan el cuerpo y se hacen resistentes a las defensas del mismo. Dentro de la microbiología médica, el conocimiento de la flora normal y patológica del tracto gastrointestinal ha experimentado notables avances.

El tracto digestivo humano, particularmente el colon, es uno de los ecosistemas microbiológicamente más activos en existencia, conteniendo una variedad masiva de bacterias. Algunos autores han propuesto la teoría que la enfermedad inflamatoria intestinal es causada por un agente infeccioso, aunque esta hipótesis no ha sido del todo bien definida. Se ha postulado que diversos patógenos microbianos son los causantes de la enfermedad de Crohn y recientemente se ha notificado que algunas cepas de bacterias entéricas que constituyen la flora comensal intestinal proporcionan un estímulo constante de antígenos activando constantemente las células T patógenas causando un daño crónico en el intestino.

Increíblemente la microbiota del íleon y colon distal proporcionan una fuente abundante de organismos potencialmente perjudiciales pudiendo activar la respuesta inmune innata. Estas bacterias y sus productos biológicamente activos están íntimamente asociados a la mucosa intestinal e inducen una respuesta inmune fisiológica y patofisiológicamente importante. El descubrimiento molecular y las técnicas metabólicas han revolucionado el entendiendo sobre la composición y actividad metabólica de estos organismos.

Influencia Microbiana en la inflamación intestinal crónica:

A través de estudios experimentales, clínicos y terapéuticos se ha sugerido que los agentes microbianos desempeñan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad de Crohn y la pouchitis, sin embargo existen evidencias menos convincentes sobre la implicación de estos en la colitis ulcerosa.

Se ha demostrado que en pacientes enfermos de Crohn las alteraciones funcionales son más evidentes debido a la presencia de algunas cepas de *Escherichia coli* capaces de adherirse e invadir el íleon. Estudios realizados empleando la técnica de fluorescencia in situ hibridación (FISH) han confirmado el aumento dramático de bacterias asociadas a la mucosa en enfermos de Crohn clínicamente activos y en un menor grado en pacientes diagnosticados de colitis ulcerosa. Igualmente se ha observado como diversas bacterias invaden úlceras y fístulas de la mucosa y se ha detectado la presencia de ADN bacteriano dentro de los granulomas en sujetos diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal activa.

La presencia de bacterias en la mucosa y en el lumen mediante la translocación proporciona antígenos que se unen a los receptores toll-like (TLR) pudiendo estimular la respuesta inmune patógena induciendo una inflamación intestinal constante en individuos genéticamente predispuestos.

El papel patogénico de la flora luminal ha sido propuesto en base a resultados de estudios en modelos animales. Un experimento realizado en ratones evaluó un modelo de infección intestinal expandiendo cepas bacterianas las cuales fueron capaces de activar la inflamación bioquímica e histológica una semana después de iniciarse el experimento.

La capacidad de algunos medicamentos (p. ej. metronidazol) de decrecer la recurrencia post-cirugía en la enfermedad de Crohn tipo ileal sugiere que las bacterias anaerobias juegan un papel importante en este tipo de recurrencia. También, se ha encontrado altas concentraciones de cepas de *E. coli* adherentes/invasivas en pacientes con enfermedad de Crohn ileal post- cirugía.

En alguno de estos enfermos se han detectado polimorfismos genéticos en los receptores de reconocimiento bacteriano, NOD2, TLR2, 4, y 5, y también en el gen ATG 16L1 (autofagia) el cual regula todo el proceso y muerte del patógeno intracelularmente. Esta hipótesis se refuerza con el hallazgo de un subconjunto de pacientes enfermos de Crohn que presentan una respuesta inmune innata debilitada frente a agentes microbianos.

Existen evidencias que pacientes enfermos de Crohn y colitis ulcerosa tienen una respuesta serológica mayor a un gran número de especies de bacterias entéricas y hongos. La respuesta serológica antimicrobiana es particularmente bien caracterizada incluyéndolas en una serie de fenotipos y subconjuntos genéticos de la enfermedad y demuestran ser una gran promesa en la predicción de la gravedad y respuesta a la terapia. Aproximadamente el 50% de los pacientes enfermos de Crohn tienen una respuesta serológica positiva para OmpC (*E. coli*), I2 (*Pseudomonas fluorescens*), Cbir 1 (*Clostridium* species) o *Saccharomyces cerevisiae*, la cual reacciona junto con *Candida albicans*. Aproximadamente el 80% de los enfermos de Crohn presentan una respuesta serológica positiva frente antígenos de *S. cerevisiae*, OmpC o I2, y el valor cuantitativo de estas serologías se correlacionan positivamente con la gravedad y necesidad de una intervención quirúrgica, así lo demuestran algunos estudios realizados de forma prospectiva y retrospectiva. Similarmente, se ha notificado que aproximadamente el 60% de los pacientes diagnosticados de colitis ulcerosa presentan anticuerpos a neutrófilos con un patrón inmunohistoquímico de tinción perinuclear (pANCA). Estos anticuerpos reaccionan también frente a bacterias entéricas.

Teoría de la patogénesis:

Mycobacterium avium subespecie paratuberculosis (MAP) causa una enterocolitis granulomatosa espontánea en rumiantes (ganado vacuno) con manifestaciones clínicas de diarrea y pérdida de peso. Por la similitud clínica con la enfermedad de Crohn, algunos autores la consideran agente causal de la enfermedad de Crohn. Una gran variedad de estudios han notificado un incremento en la detección de este microorganismo a partir de muestras de tejido y sangre de pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn mediante cultivo convencional (lento crecimiento), reacción en cadena de la polimerasa (PCR) mediante la detección de la secuencia de inserción IS900 específica para esta especie, pruebas FISH o serología, siempre comparando con individuos enfermos de colitis ulcerosa o controles a pesar que los rangos de detección en enfermos de Crohn varían desde 0% hasta un 100%. Resultados preliminares de un estudio realizado por el Instituto Nacional de Salud (INH) de los Estados Unidos no demuestran detección de MAP empleando la técnica del 16SrRNA realizado por dos laboratorios independientes. Entre los mecanismos de transmisión postulados se encuentran la leche, carne y agua infectada. Algunos estudios detectan MAP en leche comercial, fuentes de abasto de suministro de agua potable y también en leche materna de madres portadoras de la enfermedad. Estas evidencias obligan al patógeno a evadir la muerte dentro de los fagolisosomas postulando la selectividad del huésped a la infección en aquellos individuos con un sistema inmune innato debilitado, es decir aquellos que presentan polimorfismos en el gen NOD2. Algunos autores no han encontrado correlación entre la presencia del patógeno y los polimorfismos detectados en el gen NOD2 en diversos estudios realizados en regiones geográficas de Europa.

Disbiosis y cambios en la composición:

Diversos estudios, utilizando técnicas moleculares han demostrado la ocurrencia de cambios en la composición de la microbiota fecal asociada a la mucosa en pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa y pouchitis. La gran mayoría de estudios confirman que la diversidad microbiana disminuye en pacientes con una enfermedad inflamatoria intestinal activa incrementándose la población de enterobacterias, entre ellas especies de *E. coli*.

Consecuencias metabólicas de la alteración de la flora intestinal:

La alteración en la composición de la flora luminal puede conducir cambios fisiológicos importantes en el intestino. Las bacterias entéricas metabolizan productos de la dieta produciendo beneficios y también daño; por ejemplo algunas especies de *Clostridia* y *Bacteroides* producen butirato y cadenas cortas de ácidos grasos, los cuales son utilizados como sustratos de energía por células epiteliales del colon. La disminución en las concentraciones poblacionales de *Clostridium* del grupo IV y XIV puede explicar la disminución de las concentraciones de cadenas cortas de ácidos grasos en extractos fecales de pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal. Similarmente, el incremento de especies de bacterias sulfito-reductoras en colitis ulcerosa favorece la producción de sulfito de hidrógeno el cual bloquea la utilización del butirato por los colonocitos. Ambas vías apoyan la hipótesis que la colitis ulcerosa es una consecuencia de la deficiencia de nutrientes en el epitelio intestinal.

Defectos en la barrera de la mucosa:

El cambio de la permeabilidad en la barrera de la mucosa es una de las características más importantes a tener en cuenta en enfermos de Crohn y colitis ulcerosa pero existen controversias sobre el origen primario o secundario de estos.

Los defectos en la permeabilidad se deben a un cambio espontáneo o bien después de una exposición a medicamentos antiinflamatorios no esteroideos en individuos asintomáticos suponiendo un defecto perjudicial genéticamente primario. Los mecanismos moleculares por los cuales se incrementa la permeabilidad incluyen la estimulación en la regulación de la Claudina 2, la desregulación y redistribución de los componentes de unión de Claudina 5 y 6 y el incremento de la apoptosis epitelial en enfermos de Crohn con grado leve o moderado de la enfermedad. Se ha observado que habitualmente la IL-13 está elevada en pacientes diagnosticados de colitis ulcerosa y también induce la expresión de Claudina 2 y apoptosis epitelial.

Defectos en la muerte microbiana:

Los pacientes enfermos de Crohn presentan un defecto en el mecanismo de eliminación de bacterias repercutiendo en un incremento de la flora comensal y en la activación de las células T patógenas. Ha sido notificado que en estos pacientes, la producción de péptidos antimicrobianos es defectuosa, principalmente la α defensina 5 cuando la enfermedad es de origen ileal.

Pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn con polimorfismos en el gen NOD2 están asociados con una disminución de α defensina en las células de panet y también con una disminución en la eliminación de patógenos intracelulares en células epiteliales del colon. La disminución de la producción de α defensina en el íleon en enfermos de Crohn es consecuencia de una reducción en la expresión de Tcf-4, un factor de transcripción en la vía de señalización Wnt cuya actividad es independiente del genotipo NOD2. La reducción en la expresión de Tcf-4 en ratones heterocigotos conducen a una disminución en la producción de α defensina y la muerte bacteriana en las células de panet.

Dos mutaciones adicionales en genes asociados a la enfermedad de Crohn y que regulan la muerte de bacterias intracelulares son el ATG16L1 y el NCF 2 además de estar implicados en una defectuosa respuesta inmune innata en estos pacientes.

El gen ATG 16L1 interviene en el proceso de autofagia la cual contribuye a la muerte del patógeno intracelularmente. La autofagia es estimulada por una variedad de vías de señalización, incluidos los receptores toll-like (TLR4) a través de la interacción del receptor de la proteína RIP-1, del p38 y de la proteína cinasa activadora de mitógenos, independientemente de Myd88. La importancia de la vía de señalización TLR a través de Myd88 en la eliminación de bacterias es bien documentada en un modelo de colitis y bacteremia inducida por el patógeno *Citrobacter rodentium* a través de una infección experimental en ratones deficientes de Myd88, los cuales presentaron deficiencias en la regeneración epitelial, reclutamiento de neutrófilos y en la respuesta inmune innata. Estas características se han observado en un fenotipo concreto de pacientes enfermos de Crohn los cuales presentan deficiencias funcionales primarias en la eliminación de neutrófilos demostrando que este proceso juega un papel fundamental en la eliminación de bacterias por células fagocíticas.

Estas observaciones apoyan el concepto de que enfermos de Crohn con una respuesta inmune innata deficiente tendrán problemas en la eliminación de bacterias lo que repercutirá en la activación de células T patógenas.

Complicaciones microbianas en la enfermedad inflamatoria intestinal:

Las bacterias entéricas comensales pueden producir una complicación sistémica o local en pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal. Una infección ocasionada por patógenos intestinales implica el surgimiento de una enfermedad y diversos autores han documentado que cepas patógenas oportunistas aumentan de forma importante en aquellos pacientes que han recibido una extensa terapia de inmunosupresores. La invasión secundaria y de forma prolongada de bacterias a úlceras de la mucosa producen inflamación en pacientes enfermos de Crohn y es una causa común de complicación séptica local, entre ellas los abscesos y fístulas y frecuentemente aunque mas graves, complicaciones sistémicas como abscesos hepáticos, sepsis y endocarditis.

Los microorganismos más frecuentes detectados en abscesos abdominales debido a una complicación en enfermos de Crohn son: *E. coli*, *Bacteroides fragilis*, especies de *Enterococcus* y *Streptococcus viridans*. Cepas de *E. coli* y *Streptococci* se han encontrado en tejido adyacente a úlceras y fístulas mediante técnicas de inmunohistoquímica y concretamente *E. coli* es de las especies entéricas más comunes en la traslocación.

La traslocación bacteriana a nódulos linfáticos mesentéricos ha sido detectada en un 15% de pacientes sometidos a intervención quirúrgica intestinal, en un 33% de pacientes con enfermedad de Crohn y en un 5% de los controles. La traslocación ha sido correlacionada con infecciones post-cirugía.

Dentro de los factores de riesgo de infección post-cirugía se incluyen el uso de corticoides, malnutrición, niveles bajos de albúmina en suero y abscesos y fístulas cercanas al sitio quirúrgico.

Sorpresivamente la utilización de infliximab no incrementa las complicaciones sépticas post-cirugía o abscesos asociados a fístulas perianales. La terapia con infliximab provoca un incremento de sepsis e infecciones oportunistas, particularmente la tuberculosis. Un análisis publicado recientemente estima que los rangos de muerte debido a una sepsis primaria es de un 0.4%.

El uso de varias terapias inmunosupresoras incluyendo corticoides, 6 mercaptopurina y anticuerpos anti TNF están asociados a un incremento de infección por patógenos oportunistas, un ejemplo de estas infecciones ha sido notificada en la aparición de 3 casos de leucoencefalopatía multifocal producida por JC virus después de recibir tratamiento con natalizumab y el desarrollo de una tuberculosis agresiva después de tratar a un paciente con anticuerpos anti TNF.

La evolución de la enfermedad inflamatoria intestinal puede ser precipitada por bacterias, parásitos o una infección viral siendo las más frecuentes la infección por *Clostridium difficile* (frecuente en pacientes hospitalizados) y también por Citomegalovirus (CMV), el 70% de los pacientes con colitis ulcerosa presentan anticuerpos serológicos IgG de CMV, el 52% de reactivación de la enfermedad pertenece a pacientes con tratamiento de corticosteroides o inmunosupresores a pesar que la reactivación no predice eventos clínicos adversos. En estudios recientes, el 8% de los pacientes con colitis ulcerosa refractaria y el 25% de estos con enfermedad grave estaban infectados por CMV. Sin embargo, la respuesta a la terapia antiviral es variable.

Manipulación terapéutica de bacterias entéricas: La utilización de antibióticos, probióticos y prebióticos se han estado empleando con éxito en el tratamiento de la colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y la pouchitis.

La manipulación de la flora intestinal entérica hasta eliminar aquellas especies patógenas y reforzar la concentración y actividad metabólica de especies beneficiosas tiene un efecto terapéutico importante, sin embargo este aprovechamiento fisiológico, racional y no tóxico no se ha logrado de forma general. Diversos ensayos clínicos se han realizado pero en la gran mayoría los resultados no son definitivos. La utilización individual de antibióticos y prebióticos partiendo de la base de un cambio en la composición y respuesta inmunológica frente a un panel de antígenos microbianos necesita ser estudiado y validado con mayor fiabilidad. El empleo de la ingeniería genética en la modificación de bacterias que secretan moléculas biológicamente activas ha sido bien documentado en modelos animales, pero no han alcanzado la meta propuesta para su empleo en humanos diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal.

La alteración en la composición y perfiles metabólicos de bacterias comensales en pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal ha sido recientemente definida por técnicas de microbiología molecular. Los nuevos conceptos de la patogénesis de la enfermedad; función inmune innata deficiente que implica una disminución en la eliminación de bacterias, así como la alteración de la flora intestinal comensal particularmente *E. coli* y la capacidad que tienen algunas cepas de ser adherentes y/o invasivas, abren sin duda un amplio campo de investigación en microbiología aplicada a la enfermedad inflamatoria intestinal.

Bibliografía

- Dubinsky MC, Lin YC, Dutridge D. 2006. Serum immune responses predict rapid disease progression among children with Crohn's disease: immune responses predict disease progression. *Am J Gastroenterol*; 106: 360-367.
- Mow WS, Landers CJ, Steinhart AH. 2004. High-level serum antibodies to bacterial antigens are associated with antibiotic-induced clinical remission in Crohn's disease: a pilot study. *Dig Dis Sci*; 49: 1280-1286.
- Lozano-León A, Barreiro-Acosta M, and Domínguez-Muñoz E. 2006. Absence of *Mycobacterium avium* subspecies paratuberculosis in Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis*; 12: 1190-91..

REVISIÓN: LEUCOCITOAFERESIS

Santos Pereira Bueno

Servicio de aparato Digestivo
Hospital Xeral-Cés.Vigo

Introducción

La Colitis Ulcerosa es una enfermedad inflamatoria intestinal de etiología desconocida que se manifiesta por la infiltración de la mucosa colónica con gran cantidad de leucocitos. Estos leucocitos activados y con incremento de su vida media, se trasladan desde la sangre periférica e infiltran la mucosa intestinal anclándose a las moléculas de adhesión que se expresan en las células endoteliales. Los granulocitos constituyen la mayor fuente de células infiltrativas y son una gran fuente de citoquinas proinflamatorias en particular TNF, IL-6, IL-8 e IL-1beta. Los monocitos periféricos y los macrófagos intestinales también producen grandes cantidades de mediadores inflamatorios como proteasas y radicales libres de oxígeno implicados en el daño celular(1).

El tratamiento de la enfermedad leve o moderada consiste en una combinación de 5ASA oral y/o tópico con esteroides, también tópico, si es necesario. En casos de mayor severidad clínica se asocia esteroide oral. En los brotes agudos el uso de esteroides intravenosos consigue una remisión del 60% de los pacientes. El fracaso de esta pauta implica la necesidad de colectomía o el uso de ciclosporina IV y más recientemente medicación anti-TNF (Infliximab). La eliminación de los leucocitos activados circulantes parece una opción en el manejo de los pacientes con colitis ulcerosa activa.

La aféresis(2) ha sido usada en el tratamiento de varias enfermedades autoinmunes como miastenia gravis, psoriasis, artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico. Desde 1980 se han usado diferentes procedimientos de aféresis (Linfoplasmaféresis) basados en procesos de centrifugación que requerían extracciones de gran cantidad de plasma así como leucocitos a un coste económico muy elevado. Mejoras en las técnicas de centrifugado para delimitar el tipo de célula a eliminar condujeron al uso de leucoaféresis y más tarde a linfaféresis con el que se pretendía reducir el número de células mononucleares. Estos procedimientos se habían ensayado en pequeños grupos de enfermedad de Crohn que habían fracasado con la terapia convencional. A finales de la década de 1980 se sustituye la centrifugación por los filtros de absorción que eliminan cuatro veces más leucocitos que el procedimiento previo(3). Aunque con esta técnica se eliminan grandes cantidades de granulocitos, su cifra en sangre periférica no disminuye significativamente por la aparición de nuevos granulocitos desde depósitos marginales. Estos nuevos granulocitos son células inmaduras y por lo tanto no son inflamatorias. Además la aféresis debe activar otros mecanismos antiinflamatorios como la disminución de la expresión de moléculas de adhesión y el aumento de la liberación de la fracción soluble de los receptores RI y RII del TNF. Estos receptores son liberados desde los leucocitos activados y su misión es neutralizar el TNF (4). En los últimos años ha sido usada para tratar pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en Japón y posteriormente en todo el mundo. En España las indicaciones aprobadas para su uso son: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, enfermedad de Behçet ocular y LES.

Actualmente existen dos filtros en el mercado: Celsorba y Adacolumn. La diferencia entre los dos sistemas radica en la composición y estructura de la columna de filtración.

El Adacolumn es un dispositivo extracorpóreo relleno de acetato de celulosa que absorbe selectivamente el 65% de granulocitos, 55% de monocitos y 2% de linfocitos. También absorbe IgG e inmunocomplejos(5). No hay modificaciones en la cifra de hematíes ni plaquetas. El procedimiento consiste en un flujo venoso desde la vena antecubital del brazo a 30 ml/min que pasa por el filtro adsorbtivo y se reinfunde al organismo por la vena antecubital del otro brazo.

Es necesario el uso de anticoagulante durante todo el proceso. El protocolo estándar dura 60 minutos por sesión y se utilizan 5 sesiones a razón de una sesión por semana aunque hay pautas que utilizan 10 sesiones en cinco semanas o sesiones de 90 minutos semanales.

No se han descrito efectos indeseables importantes y casi todos los pacientes de las series publicadas han completado el tratamiento. Entre los efectos adversos mas frecuentes están la cefalea, náuseas, fiebre, sofocos y vértigo. No se han descrito infecciones oportunistas.

Resultados Clínicos

La eficacia clínica de la granulocitoaféresis ha sido probada en un estudio multicéntrico japonés en el que 120 pacientes con Colitis Ulcerosa se dividen en dos grupos, uno de ellos con tratamiento convencional y el otro con leucoaféresis. La eficacia clínica se confirma en el 58% de los tratados con aféresis frente al 44% en el grupo de tratamiento estándar. Los efectos adversos aparecen en 8% del primer grupo frente a 43% en grupo de tratamiento farmacológico. En otro estudio multicéntrico prospectivo en Japón (6) se tratan 53 pacientes con Colitis Ulcerosa activa refractarios al tratamiento convencional. Los pacientes recibieron pauta de 5 sesiones de aféresis durante 5 semanas en combinación con prednisolona a dosis de 24,4 mg. A la semana 7 el 58,5% de los pacientes estaban en remisión o mejoría y la dosis de prednisolona se había reducido a 14,2 mg.

Un grupo de 44 pacientes con Colitis Ulcerosa córtico-dependiente o córtico-refractaria(7) han sido tratados con 5 sesiones de aféresis durante 4 semanas. De todos ellos, el 55% obtuvo remisión, el 20% mostró respuesta clínica y el 25% no tuvo cambios. Solamente el 20% de los pacientes córtico-refractarios severos mostraron remisión frente al 70% de los córtico-refractarios moderados. En el 90% de los pacientes córtico-dependientes se pudo bajar la dosis. En el seguimiento a largo plazo, el 61% de los pacientes que habían entrado en remisión o mejoría clínica se mantenían en esa situación mientras que el 39% habían recidivado.

En nuestro país, el grupo GETECCU(8) publicó en 2004 un estudio prospectivo, multicéntrico y abierto con 26 pacientes (14 colitis ulcerosa y 12 enfermedad de Crohn) córtico-dependientes. Todos los pacientes fueron tratados al comienzo con 60 mg/día de prednisona. Después de una semana se inicia programa de aféresis con 5 sesiones y se reducen los esteroides semanalmente si había respuesta clínica. Los pacientes fueron seguidos durante al menos 6 meses o hasta la recidiva de la enfermedad. La remisión se consiguió en el 62% y 70% de los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn respectivamente. Durante el seguimiento de 12,6 meses, 6 de 8 pacientes con colitis ulcerosa mostraban remisión frente a 1 paciente con enfermedad de Crohn.

Se han empleado pautas mas agresivas para lograr tasas mas altas de remisión o mejoría, así Hanai et al (9) publican en 2003 un trabajo sobre 31 paciente con colitis ulcerosa córtico-refractaria activa y 8 pacientes no tratados con esteroides (naïve). El protocolo del estudio consistía en 11 sesiones de aféresis durante 11 semanas. A la semana 12, el 81% de los pacientes refractarios y el 88% de los naïve permanecían en remisión. A los 12 meses 26 de 33 pacientes mantenían la remisión. Los mismos autores(10) publican un estudio randomizado y controlado de 69 pacientes con colitis ulcerosa córtico-dependiente divididos en dos grupos; 46 pacientes tratados con 11 sesiones de aféresis durante 10 semanas mas prednisolona y otro grupo de 23 pacientes tratados con 30 mg/día de prednisolona. El esteroide se reducía o retiraba en los dos grupos en función de la respuesta clínica. A la semana 12, el 83% de los pacientes en el grupo de aféresis y el 65% en el grupo de prednisolona estaban en remisión. Los autores concluyen que la aféresis parece ser efectiva como terapia adjunta en los pacientes con colitis ulcerosa moderada o severa.

Suzuki et al (11) tratan 20 pacientes con colitis ulcerosa activa sin corticoides previos (naïve) con una pauta de 6-10 sesiones (dos sesiones por semana) logrando la remisión en el 85% y manteniendo la misma, durante ocho meses, el 60% de los pacientes.

Yamamoto et al (12) tratan 30 pacientes con colitis ulcerosa distal leve-moderada sin corticoides y con pauta de aféresis estándar. Obtienen remisión clínica el 70%, respuesta clínica el 17% y no respuesta en el 13%.

Kruis et al (13) publican en 2005 un estudio multicéntrico abierto europeo de 39 pacientes con colitis ulcerosa activa a pesar de tratamiento esteroideo continuo. Después de 5 sesiones de aféresis, la evaluación a la semana 6 mostró remisión clínica en 37% y remisión endoscópica en el 28,6%. En todos los pacientes aumentó significativamente el valor de IBDQ.

Un estudio prospectivo italiano (14) trata 14 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal córtico-refractaria (8 colitis ulcerosa y 6 enfermedad de Crohn) con 5 sesiones en 5 semanas y retirada gradual de los esteroides hasta la semana 6 (1 semana después de la última aféresis). Al final del procedimiento el 93% de los pacientes mostraban remisión clínica que se ha mantenido en los 6 meses siguientes. A los 9 meses la remisión era del 60% y al año el 23% se mantenían en remisión.

Ljung et al (15) han comunicado los resultados de los primeros 100 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con aféresis en los países escandinavos. El estudio incluye 52 colitis ulcerosa, 44 enfermedad de Crohn y 4 colitis indeterminada. En 97 pacientes la indicación de la aféresis ha sido la córticodependencia o resistencia. La remisión clínica se ha conseguido en 48% de las colitis ulcerosa y 41% de la enfermedad de Crohn, con una respuesta clínica adicional del 27 y 23% respectivamente. La retirada total de esteroides se alcanzó en el 50% de los pacientes. No se han observado efectos adversos.

A pesar de las dificultades metodológicas, la aféresis también ha sido evaluada en edad pediátrica. Tomomasa et al (16) revisan de forma retrospectiva 12 pacientes córtico-refractarios tratados con aféresis semanales durante 5-10 semanas. Ocho pacientes mejoraron sus síntomas clínicos después de dos sesiones y en todos ellos se redujo la dosis de esteroide en el 50%.

Sands et al (17) publicaron un estudio no controlado y multicéntrico evaluando la eficacia y seguridad de la aféresis en el tratamiento de pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn moderada-severa intolerantes o refractarios al tratamiento convencional. 15 pacientes en cada grupo recibieron sesiones semanales de aféresis durante cinco semanas. En la semana 7 habían alcanzado la remisión 5 pacientes en el grupo de colitis ulcerosa y 6 en la enfermedad de Crohn. No se detectaron efectos adversos significativos.

Una pregunta interesante es conocer cuáles son los predictores de respuesta clínica. Suzuki et al (18) intentaron contestarla estudiando retrospectivamente 28 pacientes con colitis ulcerosa que habían sido tratados con 10 sesiones de Adacolumn durante 5 semanas (2 sesiones por semana). Siete días después de la última sesión 20 pacientes estaban en remisión incluyendo 8 pacientes con su primer episodio de enfermedad. La conclusión de este estudio apunta a que son factores predictivos positivos el primer episodio de la enfermedad y la corta duración de la misma.

Un ensayo similar sobre los predictores de remisión clínica en colitis ulcerosa ha sido presentado recientemente en el congreso de ECCO. Los autores (22) analizaban 21 pacientes córticodependientes o resistentes tratados con sesiones de aféresis semanal durante 5 semanas. Trece pacientes lograron remisión clínica y en el análisis de los mismos, el único factor de remisión era un valor alto de la VSG al inicio.

Comentarios Finales

Todos estos datos demuestran que la leucocitoaféresis tiene un efecto beneficioso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con muy pocos efectos adversos. Sin embargo, los estudios publicados hasta ahora son con muy pocos pacientes y la mayoría no controlados por lo que los resultados sobre la eficacia no son concluyentes. No está tampoco definido el esquema de tratamiento, la duración del mismo ni la frecuencia y duración de las sesiones. Parece que se logran efectos más rápidos con dos sesiones semanales o con una sesión semanal de 90 minutos en vez de los 60 minutos estándar. Son necesarios documentos o trabajos de consenso para un uso racional y razonable de esta terapia no farmacológica (19, 20). La eficacia apunta a que su uso se focaliza en la enfermedad leve-moderada, donde se ha confirmado que es un tratamiento coste-efectivo(21), pero no hay resultados definitivos en los pacientes dependientes o refractarios a esteroides. Si a todo esto añadimos las diferentes definiciones que se emplean para la córticodependencia y córticorefractariedad, las conclusiones no pueden ser determinantes.

La propia aplicación del método también tiene unas limitaciones en cuanto al acceso venoso, principalmente en Pediatría y en los pacientes obesos o con gran fragilidad vascular. El tener que recurrir a vías centrales probablemente incrementa la morbilidad de una forma poco justificable.

La aparición de la terapia con fármacos biológicos (anti-TNF) ha supuesto un gran cambio en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. El efecto de estimular la apoptosis celular de algunos de ellos es similar, en cuanto a los resultados, a la eliminación de los leucocitos activados por la columna de Adacolumn. Queda abierto un excelente campo de estudio en este sentido.

Bibliografía

- Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Safety and clinical efficacy of granulocyte and monocyte adsorptive apheresis therapy for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2006;12(4):520-5.
- Sawada K. Leukocytapheresis as an adjunct to conventional medication for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2003;46(10 Suppl):S66-77.
- Pineda AA. Developments in the apheresis procedure for the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12 Suppl 1:S10-4.
- Hanai H, Watanabe F, Yamada M, Sato Y, Takeuchi K, Iida T, et al. Correlation of serum soluble TNF-alpha receptors I and II levels with disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99(8):1532-8.
- Saniabadi AR, Hanai H, Takeuchi K, Umemura K, Nakashima M, Adachi T, et al. Adacolumn, an adsorptive carrier based granulocyte and monocyte apheresis device for the treatment of inflammatory and refractory diseases associated with leukocytes. *Ther Apher Dial* 2003;7(1):48-59.
- Shimoyama T, Sawada K, Hiwatashi N, Sawada T, Matsueda K, Munakata A, et al. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study. *J Clin Apher* 2001;16(1):1-9.
- Naganuma M, Funakoshi S, Sakuraba A, Takagi H, Inoue N, Ogata H, et al. Granulocytapheresis is useful as an alternative therapy in patients with steroid-refractory or -dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(3):251-7.
- Domenech E, Hinojosa J, Esteve-Comas M, Gomollon F, Herrera JM, Bastida G, et al. Granulocyteapheresis in steroid-dependent inflammatory bowel disease: a prospective, open, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(11-12):1347-52.
- Hanai H, Watanabe F, Takeuchi K, Iida T, Yamada M, Iwaoka Y, et al. Leukocyte adsorptive apheresis for the treatment of active ulcerative colitis: a prospective, uncontrolled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1(1):28-35.
- Hanai H, Watanabe F, Yamada M, Sato Y, Takeuchi K, Iida T, et al. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis. *Digestion* 2004;70(1):36-44.
- Suzuki Y, Yoshimura N, Saniabadi AR, Saito Y. Selective granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as a first-line treatment for steroid naive patients with active ulcerative colitis: a prospective uncontrolled study. *Dig Dis Sci* 2004;49(4):565-71.
- Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, Yasuda Y, Yamada Y, Takahashi D, et al. Granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in the treatment of active distal ulcerative colitis: a prospective, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(7):783-92.

- Kruis W, Dignass A, Steinhagen-Thiessen E, Morgenstern J, Mossner J, Schreiber S, et al. Open label trial of granulocyte apheresis suggests therapeutic efficacy in chronically active steroid refractory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2005;11(44):7001-6.
- Giampaolo B, Giuseppe P, Michele B, Alessandro M, Fabrizio S, Alfonso C. Treatment of active steroid-refractory inflammatory bowel diseases with granulocytapheresis: Our experience with a prospective study. *World J Gastroenterol* 2006;12(14):2201-4.
- Ljung T, Thomsen OO, Vatn M, Karlen P, Karlsen LN, Tysk C, et al. Granulocyte, monocyte/macrophage apheresis for inflammatory bowel disease: the first 100 patients treated in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol* 2007;42(2):221-7.
- Tomomasa T, Kobayashi A, Kaneko H, Mika S, Maisawa S, Chino Y, et al. Granulocyte adsorptive apheresis for pediatric patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2003;48(4):750-4.
- Sands BE, Sandborn WJ, Wolf DC, Katz S, Safdi M, Schwartz DA, et al. Pilot feasibility studies of leukocytapheresis with the Adacolumn Apheresis System in patients with active ulcerative colitis or Crohn disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(6):482-9.
- Suzuki Y, Yoshimura N, Fukuda K, Shirai K, Saito Y, Saniabadi AR. A retrospective search for predictors of clinical response to selective granulocyte and monocyte apheresis in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2006;51(11):2031-8.
- Cabriada JL, Domenech E, Gomollon F, Gonzalez-Carro P, Gonzalez-Lara V, Hinojosa J, et al. [Consensus document on the use of granulocytapheresis in patients with inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29(2):85-92.
- Sandborn WJ. Preliminary data on the use of apheresis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12 Suppl 1:S15-21.
- Panes J, Guileria M, Ginard D, Hinojosa J, Gonzalez-Carro P, Gonzalez-Lara V, et al. Treatment cost of ulcerative colitis Is apheresis with Adacolumn((R)) cost-effective? *Dig Liver Dis* 2007.
- D'Ovidio V, Aratari A, Guagnozzi D, Caprilli R. Granulocyte-monocyte-apheresis: predictors of clinical remission in ulcerative colitis patients. *Journal of Crohn's & Colitis* 2007;1(1):16.