

**PRÓXIMOS EVENTOS IMPORTANTES PARA LA INFLAMATORIA:**

XX Reunión Nacional de GETECCU Madrid, 2 y 3 de octubre de 2009  
Gastro 2009 (UEGW/WCOG) Londres 21-25 noviembre de 2009  
5rd Congress of ECCO - the European Crohn's and Colitis Organisation Praga 25-27 Febrero 2010.  
XIII Reunión nacional de la AEG. Madrid 11-12 de Marzo  
Digestive Disease Week. New Orleans (EEUU), 1 al 6 de Mayo de 2010  
Semana de las Enfermedades Digestivas. Santiago, 19 al 22 de Junio de 2010  
4ª Reunión de EICI (EIGA). Pontevedra, noviembre 2010.

**WEBS DE SOCIEDADES RELACIONADAS CON INFLAMATORIA:**

[www.eiga.org.es](http://www.eiga.org.es)  
[www.geteccu.org](http://www.geteccu.org)  
[www.aegastro.es](http://www.aegastro.es)  
[www.sepd.es](http://www.sepd.es)  
[www.uegw.org](http://www.uegw.org)  
[www.ddw.org](http://www.ddw.org)  
[www.ecco-ibd.org](http://www.ecco-ibd.org)  
[www.cdfa.org](http://www.cdfa.org)  
[www.sgpd.net](http://www.sgpd.net)

**REVISTAS DIRECTAMENTE RELACIONADAS CON INFLAMATORIA:**

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

**REVISTAS DE DIGESTIVO CON HABITUAL PRESENCIA DE PUBLICACIONES DE EII:**

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

## ÍNDICE

página

LA EDITORIAL ..... 3

ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DE LA EII ..... 4

TRATAMIENTO CON 5-ASA DE LA COLITIS  
ULCEROSA ¿QUÉ HAY DE NUEVO?..... 13

SELECCIÓN DE ABSTRACTS DE EEII PRESENTADOS EN  
UEGW2008 Y ECCO2009 ..... 18

TRABAJOS PRESENTADOS POR EIGA EN CONGRESOS ..... 28

## ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: EN CONSTANTE CAMBIO

La historia natural de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es compleja al tratarse de una entidad crónica que cursa alternando brotes de actividad con periodos de latencia. La localización de la enfermedad puede ser variable, progresando en ocasiones hacia una mayor extensión; y en el caso concreto de la enfermedad de Crohn, se pueden producir cambios en el patrón de comportamiento, evolucionando en muchos casos a formas más complicadas (fistulizantes o penetrantes).

La aparición de los fármacos anti-TNF hace ya 10 años, supuso un cambio muy importante; se disponía por primera vez de un medicamento capaz de inducir la curación en muchos de los casos más graves que previamente eran refractarios a los tratamientos convencionales. Como es lógico, los tratamientos “biológicos” se convirtieron en uno de los principales focos de interés de los gastroenterólogos, se potenció su utilización y se incrementaron los objetivos terapéuticos: se buscaba ya no sólo inducir la curación, sino también el mantenimiento de la respuesta a largo plazo, el ahorro de esteroides, el disminuir el número de hospitalizaciones, la curación mucosa e intentar en última instancia cambiar la historia natural de la enfermedad.

Sin embargo no debemos olvidar que, afortunadamente, existe un elevado porcentaje de pacientes, sobre todo con el diagnóstico de colitis ulcerosa, que presentan formas leves-moderadas de la enfermedad, con buena respuesta a tratamientos convencionales. En este sentido, los agentes 5-ASA, vuelven a ser centro de atención y recientemente son objeto de numerosos artículos y comunicaciones. Una de las principales reservas con relación al uso de 5-ASA era su teórica falta de eficacia; sin embargo, se ha puesto en evidencia que en casi la mitad de los pacientes no existe un adecuado cumplimiento, lo que se correlaciona con una mayor tasa de recurrencia. Por tanto, lograr una buena adhesión al tratamiento es fundamental para lograr el efecto terapéutico deseado. Los avances más recientes en el campo de la terapia con 5-ASA tratan de lograr dicho objetivo mediante la creación de fórmulas con altas dosis y posología unidía, y con nuevos sistemas de liberación como la tecnología MMX o los microprecipitados. Estos nuevos conceptos sobre medicamentos “antiguos” son desarrollados más en profundidad en una revisión de este número de la revista *Inflamatoria*.

En estos últimos años también se está produciendo un cambio muy importante en la atención al paciente con EII: el abordaje multidisciplinar y la participación más activa de otras especialidades en colaboración con el gastroenterólogo. Desde el Comité Editorial nos adherimos a este modelo, y abrimos una nueva sección en la revista, a modo de una ventana a otras especialidades implicadas en la atención a los pacientes con EII. El tema escogido para su inicio es el papel del gastroenterólogo pediatra. Por último, como reflejo de los cambios que se producen en todos los aspectos relacionados con la EII, el número de comunicaciones enviadas a los congresos internacionales es cada vez mayor y de más calidad; para facilitar el acceso a las mismas, se ha creado también una nueva sección, donde se incluye un resumen de los mejores trabajos presentados en los principales congresos.

**Alberto Fernández Villaverde**

Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital POVISA. Vigo

## ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR DE LA EII. PAPEL DEL GASTROENTERÓLOGO PEDIATRA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

**Javier Martín de Carpi**

Sección de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica  
Hospital Sant Joan de Déu  
Contacto: javiermartin@hsjbcn.org

### INTRODUCCIÓN

El aumento en la incidencia de EII en la población general de los países industrializados se ha visto acompañado de un mayor diagnóstico de la misma también en la población pediátrica. Se calcula que al menos un 25% de los pacientes con EII debutan durante la infancia y adolescencia. Es por ello que son cada vez más los casos de pacientes pediátricos con sospecha de EII que consultan al pediatra generalista y al subespecialista en gastroenterología pediátrica. Este aumento, que hace ya décadas era comunicado en los países anglosajones y escandinavos, lo estamos viviendo en la actualidad en el Sur de Europa, incluida España. No existen datos de incidencia de la EII pediátrica (EII-P) en nuestro país, pero sin duda alguna su diagnóstico está experimentando un aumento importante. A modo de ejemplo, en un centro terciario de referencia en Gastroenterología pediátrica como es el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, hemos pasado de diagnosticar unos 5 casos al año en los años 2000-2001 a diagnosticar unos 20 nuevos casos anuales en el periodo 2007-2008.

La mayor parte de los casos pediátricos diagnosticados se encuentran en la franja etaria entre los 11 y los 16 años, con un pico a los 14 años, siendo infrecuente por debajo de los 5 años de edad. Cuando se presenta en niños menores de 2 años, en la amplia mayoría de los casos se trata de casos de pancolitis ulcerosa de evolución tórpida y mala respuesta a los tratamientos habituales.

Para los especialistas en Gastroenterología Pediátrica, la EII-P supone un desafío muy estimulante; nos enfrentamos a una enfermedad crónica y compleja que hace tan sólo unos pocos años nos resultaba desconocida y prácticamente ajena y de la que estamos apren-

diendo con nuestros pacientes de una manera vertiginosa. Paralelamente a ello, los cambios en el manejo terapéutico en este campo son tan rápidos que nos obligan a una implicación importante y a una puesta al día constante.

El objetivo del presente artículo es mostrar el punto de vista del gastroenterólogo pediátrico implicado en el tratamiento de la EII-P, haciendo especial hincapié en sus hechos diferenciales respecto a la de presentación adulta y en las ventajas que debería aportar su manejo especializado.

### DIFERENCIAS FUNDAMENTALES ENTRE LA EII-P Y LA DEL ADULTO.

La EII-P tiene una serie de diferencias importantes frente a las formas de presentación del adulto. Desde el punto de vista clínico, numerosos estudios han puesto de manifiesto el diferente comportamiento y pronóstico de las formas pediátricas. Por un lado la enfermedad de Crohn (EC) de debut en pacientes menores de 20 años, tiene más riesgo en su evolución de afectación importante del intestino delgado, de tener una rápida progresión, de asociar enfermedad perianal, de necesitar cirugía y de conllevar una pobre calidad de vida a largo plazo. Por otro lado, la colitis ulcerosa (CU) pediátrica suele presentarse como afectación más extensa que en adultos (fundamentalmente en forma de pancolitis). Así mismo, la EII forma no clasificada pediátrica presenta una alta tendencia a afectación grave, extensa y rápidamente progresiva y a una elevada tasa de complicaciones postquirúrgicas.

Otra diferencia fundamental, y quizás la más evidente, es el hecho que el niño y adolescente es un sujeto que se encuentra en fases comprometidas del crecimiento, desarrollo y maduración. Por ello, una enfermedad crónica y debilitante como la EII puede llegar a afectar de manera importante dichos procesos. Así mismo, no podemos olvidar que estas edades son cruciales en la conformación de la propia personalidad, por lo que el

paciente necesitará un especial apoyo psicológico para facilitar una adecuada aceptación y adaptación a la enfermedad.

Obviamente, el que la enfermedad debute en fases precoces de la vida, va a condicionar a priori una mayor duración de la enfermedad y con ello una mayor posibilidad de complicaciones futuras, un mayor riesgo de malignización y una mayor duración de tratamientos prolongados, con todo lo que ello conlleva de fracasos terapéuticos, resistencias y efectos adversos.

### ¿QUÉ PUEDE APORTAR LA PEDIATRÍA A LA EII?

Uno de los hechos incuestionables es que el niño no es simplemente un adulto de pequeña estatura. Es por ello que, de cara a poder ofrecer lo mejor a nuestros pacientes pediátricos, deberíamos entre todos asegurar una adecuada atención especializada por parte de pediatras específicamente formados en las diferentes afecciones que puedan presentar.

El cuidado del niño con EII por parte del gastroenterólogo pediátrico debería ser beneficioso en muchos aspectos:

- Como especialista en Pediatría comparte la visión global del niño, ya que la formación básica de todo pediatra debe estar encaminada al cuidado general del niño, en cuanto a equivalente a lo que sería una “medicina interna” de la infancia y en cuanto a la evolución temporal (seguimiento del paciente desde el nacimiento hasta la vida adulta)
- Tal y como hemos dicho, aporta el conocimiento del paciente pediátrico, con todas sus peculiaridades que lo diferencian del adulto
- Conocimiento de la enfermedad, lo que obligará a una implicación activa en el estudio e investigación de la EII, así como a una fluida colaboración con los gastroenterólogos de adultos implicados en su manejo.
- Desarrollo y disponibilidad de técnicas especializadas en la gastroenterología pediátrica, fundamentalmente de la endoscopia.
- Búsqueda de colaboración de otros especialistas con dedicación preferente al paciente pediátrico (cirujanos pediátricos, radiólogos, dermatólogos especialistas en niños...), todo ello favorecido por un

ambiente hospitalario centrado en la pediatría.

- Seguimiento y valoración del crecimiento y desarrollo del paciente, aspectos estos a los que se presta una menor atención en el ámbito de la medicina del adulto.

### HACIA LA SUPERACIÓN DE ACTITUDES PASADAS INCORRECTAS

Como hemos señalado, el aumento en la incidencia y en el diagnóstico de la EII-P, junto a un mayor conocimiento de la misma por parte de los pediatras, ha hecho, afortunadamente, que en la actualidad estemos viviendo la superación de determinadas actitudes previas que desde la Pediatría se ha podido tener respecto a la EII pediátrica:

- Desconocimiento de la enfermedad, derivada de la escasa experiencia.
- Desinterés por la enfermedad, derivado de dicho desconocimiento y de la supuesta excepcionalidad de la misma.
- Falta de implicación de los servicios de Pediatría en el tratamiento de estos pacientes, lo que originaba una tendencia a derivarlos hacia los servicios especializados de Gastroenterología del adulto, con mucha más experiencia en la enfermedad y en su abordaje terapéutico teórico.
- Escasa individualización de los pacientes pediátricos, lo que se traducía en la aplicación de idénticos modelos de tratamiento de la enfermedad del adulto a nuestros niños y adolescentes
- Poca atención a complicaciones y efectos secundarios derivados de los tratamientos. El ejemplo más evidente es el uso y abuso de esteroides en pacientes especialmente sensibles a sus efectos deletéreos.
- Falta de visión integral del paciente, por escaso desarrollo de los grupos de trabajo multidisciplinarios
- Escaso desarrollo de los programas de transición del enfermo crónico desde la atención pediátrica hacia los cuidados del adulto

## ALTERACIÓN DEL CRECIMIENTO Y DESARROLLO EN LA EII-P.

Se estima que en el momento del diagnóstico, hasta el 85% de los pacientes pediátricos con EC y el 65% de aquellos con CU, presentan historia previa de pérdida de peso de evolución variable. Es frecuente también en estos pacientes las situaciones de déficits de micronutrientes.

Las causas de malnutrición en la EII-P son variadas:

- Inadecuada ingesta calórica, derivada de la exacerbación de la sintomatología con las comidas o del efecto anorexígeno de ciertas medicaciones.
- Se ha descrito en estos pacientes cierta alteración del eje de la hormona de crecimiento (GH), con una deficitaria respuesta de los factores de crecimiento IGF-1 (insulin growth factor-1), frente a la misma.
- Malabsorción secundaria a afectación importante del intestino delgado, a resección quirúrgica o a fenómenos de sobrecrecimiento bacteriano.
- Pero el factor que parece jugar un papel más importante va a ser el aumento del catabolismo derivado de una situación de inflamación crónica de larga evolución. La alteración importante del estado nutricional que algunos de nuestros pacientes presentan en el momento del diagnóstico constituye un fiel reflejo de un proceso inflamatorio prolongado que muchas veces puede haber cursado de manera larvada y poco sintomática.

Las consecuencias de esta situación de malnutrición y de inflamación crónica van a ser el retraso de crecimiento (que afectará hasta el 30% de los pacientes con EC y el 10% de aquellos afectados de CU), y de maduración sexual (hasta en el 30% de los pacientes con EII-P. Es por ello que uno de los objetivos ineludibles en el tratamiento de la EII-P debe ser asegurar un correcto crecimiento y desarrollo de nuestros pacientes. Heuschkel y col, en las guías para el manejo del fallo de crecimiento en el Crohn pediátrico publicadas en 2008, establecían que el objetivo para evitar estas situaciones debería pasar por lograr y mantener la remisión libre de esteroides hasta el final del crecimiento y que dicho objetivo con frecuencia puede conseguirse con la nutrición enteral exclusiva y con el uso precoz de inmunosupresores. Así mismo los autores señalan que

la terapia biológica y la cirugía en casos de Crohn localizado también han demostrado ser efectivos en lograr la remisión y mejorar el crecimiento.

## IMPORTANCIA DE UN DIAGNÓSTICO PRECOZ Y CERTERO

Tal y como hemos señalado, muchas de las consecuencias negativas que la EII tiene sobre el paciente pediátrico vienen derivadas de una situación mantenida de inflamación crónica no diagnosticada. Por tanto, uno de los objetivos fundamentales va a ser llegar a un diagnóstico precoz para revertir dichas situaciones de manera eficaz y duradera.

Si bien la CU suele manifestarse con una clínica bastante evidente (diarrea mucosanguinolenta), sólo un 25% de los pacientes pediátricos con EC presentarán lo que se denomina la triada clásica al debut (diarrea, abdominalgia, pérdida de peso). Algunos pacientes presentarán únicamente síntomas más inespecíficos (pérdida de peso, anorexia, estancamiento ponderal, retraso puberal), patología perianal (fístulas, abscesos) o manifestaciones extraintestinales (eritema nodoso, artropatía). Se estima que en el Crohn pediátrico existe una demora entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de unas 47 semanas, frente a unas 20 semanas en el caso de la CU. Así mismo, existe una relación inversa entre esta demora en el diagnóstico y la talla final del paciente con Crohn.

Por ello, la consecución de un diagnóstico precoz va a exigir una actitud alerta por parte ya desde el pediatra de cabecera. Esto pasa por tener presente la posibilidad de EII-P en pacientes con clínica digestiva de evolución tórpida o con historia sugestiva de enfermedad crónica aun en caso de síntomas digestivos poco claros. Ante la sospecha de EII, ya en este primer nivel de atención sanitaria, habrá que investigar ciertos datos: historia previa de enfermedad crónica con una anamnesis rigurosa, obtención de datos antropométricos y de desarrollo puberal, descartar patología infecciosa, investigación de marcadores serológicos de inflamación y de datos analíticos de patología crónica (anemia, ferropenia, hipoproteinemia-hipoalbumine-

mia...), así como búsqueda de ciertos signos guía en la exploración física (patología oral, perianal, sensibilidad abdominal, manifestaciones extraintestinales...).

Una vez puestas en marcha las exploraciones específicas en el contexto del especialista en Gastroenterología Pediátrica, a la hora de establecer un diagnóstico de certeza, merece mención especial la entidad actualmente conocida como EII tipo no clasificada, EII nC, (antes denominada colitis indeterminada, CI). En comparación con la población adulta, en la cual se estima que supone un 10% de los casos al diagnóstico, hasta un 30% de la EII-P debuta en forma de EII nC. Así mismo, mientras que en los adultos el 80-90% de estas formas entrarán con el tiempo dentro de los criterios diagnósticos de CU o de EC, un 60% de las formas pediátricas se mantiene con este mismo diagnóstico a lo largo del tiempo.

Con el objeto de establecer un diagnóstico de seguridad, y teniendo en cuenta que está descrita afectación de tramos altos (esófago, estómago, duodeno) hasta en casi el 50% del Crohn pediátrico, la ESPGHAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) estableció en el año 2005 los denominados criterios de Oporto ante la sospecha de EII-P, que consisten en la realización de:

- 1) colonoscopia completa con ileoscopia,
- 2) endoscopia alta,
- 3) toma de biopsias múltiples de todos los tramos explorados y
- 4) tránsito gastrointestinal completo. Los recientes avances en la utilización de la resonancia nuclear magnética en el estudio de la afectación de intestino delgado en la EC, está haciendo ya replantear en el seno de esta sociedad la sustitución del tránsito baritado por esta técnica más inocua.

Una vez diagnosticado el brote de la enfermedad, es interesante valorar el grado de actividad del mismo, para lo que en el caso de la EII-P el especialista dispone de índices de actividad específicamente validados para poblaciones pediátricas, que combinan datos clínicos y analíticos: el PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index) para la CU (tabla 1) y el PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index) para la EC (tabla 2).

Variable	Puntuación
1. Dolor abdominal: No dolor Dolor que puede ser ignorado Dolor que no puede ser ignorado	0 5 10
2. Rectorragia Ausente Pequeño sangrado, en <50% de las deposiciones Pequeño sangrado en la mayoría de las deposiciones Sangrado abundante (>50% de las deposiciones)	0 10 20 30
3. Consistencia de la mayor parte de las deposiciones Formes Parcialmente formes Completamente deshechas	0 5 10
4. Número de deposiciones en 24 horas 0-2 3-5 6-8 >8	0 5 10 15
5. Deposiciones nocturnas (cualquier episodio que despierta) Ausentes Presentes	0 10
6. Grado de actividad No limitación de la actividad Limitación ocasional de la actividad Restricción importante de la actividad	0 5 10
Suma de PUCAI (0-85)	

**Tabla 1:** Índice de actividad de la colitis ulcerosa pediátrica (PUCAI). PUCAI <10 : remisión, PUCAI 10-34: brote leve, PUCAI 35-64: brote moderado, PUCAI > 65: brote grave. (Modificado de Turner D et al. Gastroenterology 2007;133:423-32)

Historia clínica		
1. Dolor abdominal:		
- Ausente		0
- Leve: breve, no interfiere en actividades		5
- Moderado/grave: diario, duradero, afecta actividad, nocturno		10
2. Deposiciones(/día):		
- 0-1 líquidas, no sangre		0
- Hasta 2 semiformadas, con poca sangre ó 2-5 líquidas		5
- Sangrado importante o <sup>3</sup> 6 líquidas o diarrea nocturna		10
3. Actividad del paciente/estado general (EG)		
- No limita actividades, buen EG		0
- Dificultad ocasional para mantener actividades propias de la edad, regular EG		5
- Limitación frecuente de las actividades, mal EG		10
Laboratorio		
4. Hematocrito:		
a) 0-10 años	b) 11-17 años (niñas)	
≥33	≥34	0
28-32	29-33	2,5
<28	<29	5
c) 11-14 años (niños)	d) 15-17 años (niños)	
≥35	≥37	0
30-34	32-36	2,5
<30	<29	5
5. VSG:		
-<20		0
-20-50		2,5
->50		5
6. Albúmina (g/L):		
-≥35		0
-31-34		5
-≤30		10

**Tabla 2:** Índice de actividad en la Enfermedad de Crohn Pediátrica (PCDAI). PCDAI <10: remisión, PCDAI 10-30: brote leve, PCDAI 30-60: brote moderado, PCDAI >60: brote grave. (Modificado de Hyams JS et al, J Pediatr Gastroenterol Nutr 1991;12:439-47)

### OBJETIVO FUNDAMENTAL DEL TRATAMIENTO: MODIFICAR LA HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD.

El objetivo fundamental en el tratamiento de la EII-P va a ser controlar la enfermedad desde fases iniciales, con el fin de modificar su historia natural y evitar sus complicaciones y efectos deletéreos. Para ello, trataremos de instaurar tratamientos eficaces, con pocos efectos secundarios, que curen la lesión mucosa, y capaces de modular el sistema inmune desde fases precoces de la enfermedad.

Básicamente las terapias a utilizar en la EII-P son las mismas que en la enfermedad adulta, si bien el enfoque en algunos aspectos puede variar, fundamentalmente en el caso de la EC. La nutrición enteral exclusiva (NEE) ha demostrado su eficacia (similar a la de los esteroides) en el tratamiento del brote de enfermedad de Crohn en niños, fundamentalmente ileal o ileocólica. Si bien su mecanismo de acción todavía se desconoce (probablemente fruto de la combinación de una menor carga antigénica, efectos sobre la flora bacteriana saprofita, mecanismos anti-inflamatorios a nivel molecular de diferentes ingredientes...), presenta una serie de ventajas importantes frente a los fármacos tradicionales: eficacia en remisión de la enfermedad, control de los cambios inflamatorios, curación de la lesión mucosa, efecto beneficioso sobre el crecimiento y el estado nutricional y posibilidad de evitar otras medicaciones con posibles efectos secundarios. Por todo ello, la NEE durante unas 6-8 semanas, con reintroducción posterior de la dieta normal, constituye la terapia de elección para el Crohn pediátrico en muchos centros. No se han demostrado variaciones entre los diferentes tipos de fórmula, por lo que actualmente se prefiere la utilización de fórmulas poliméricas, con mejor palatabilidad y menor coste en comparación con las dietas elementales

Pero, si bien constituye un tratamiento adecuado para el brote de EC, la NEE se acompaña de unas altas tasas de recidiva. Por ello, la estrategia más extendida es iniciar concomitantemente tratamiento con fármacos inmunomoduladores (fundamentalmente tiopurínicos), como terapia de mantenimiento posterior. A este respecto, es interesante señalar una particularidad cada

vez más extendida en el tratamiento de la EII-P como es el inicio de tratamientos de mantenimiento eficaces desde fases precoces de la enfermedad, incluso desde el momento del debut, evitando prácticamente en la mayoría de los casos los intervalos libres de tratamiento. Esta práctica trata de preservar en todo momento las fases críticas del crecimiento del paciente pediátrico libres de las complicaciones de la enfermedad.

La denominada estrategia top down (inicio precoz de tratamientos inmunomoduladores y de terapias biológicas) ofrece una serie de teóricas ventajas que la hacen muy atractiva para el tratamiento de la EII-P: estabilización precoz de la enfermedad, eliminación de las complicaciones derivadas de un mal control de la enfermedad de forma prolongada y facilitación de un normal crecimiento y desarrollo del paciente. El mejor conocimiento de estas terapias y la adquisición de una mayor experiencia en su uso, ha hecho que cada vez tengan un mayor predicamento entre los gastroenterólogos pediátricos. Tanto es así que en ocasiones (fundamentalmente en la EC), los tratamientos anti-TNF, en combinación con las tiopurinas (infliximab es el único anti-TNF con indicación pediátrica actualmente, estando aprobado para pacientes con Crohn mayores a 6 años) constituyen una terapia de segundo nivel tras fracaso o mala cumplimentación de la NEE, sustituyendo en muchas ocasiones al tratamiento esteroideo.

En este sentido, muchos autores consideran que el tratamiento esteroideo, si bien sigue teniendo un papel importante en la CU, debería pasar a algo residual en la EC pediátrica por varios motivos:

- 1) Pese a ser efectivos en la inducción de la remisión, su efectividad se basa fundamentalmente en la mejoría de los scores clínicos, con mala correlación con la remisión histológica y endoscópica,
- 2) Su uso prolongado se acompaña de importantes efectos secundarios, entre ellos el compromiso del crecimiento en pacientes crónicos que requerirán tratamientos prolongados, lo que los convierte en una opción inaceptable como tratamiento de mantenimiento
- 3) Presentan unas tasas de córtico-dependencia del 40% y de hasta un 30% de córtico-resistencia
- 4) Disponibilidad de otros tratamientos efectivos y con menos efectos secundarios.

Obviamente, en los últimos años ha surgido la voz de alarma al comunicarse la aparición de casos de un nuevo tipo de linfoma no Hodgkin casi siempre letal, el linfoma hepatoesplénico de células T en pacientes jóvenes, preferentemente varones, en tratamiento prolongado con tiopurínicos (azatioprina, 6-mercaptopurina) y de forma combinada con anticuerpos monoclonales anti TNF. Pese a que se desconoce el papel que dicha combinación pueda jugar en su patogenia, actualmente se recomienda limitar en el tiempo dicha terapia combinada (no más de 6-12 meses), pasando a monoterapia de uno u otro tipo como mantenimiento posterior.

En el caso de la CU el tratamiento estándar es más semejante al del adulto, si bien se intenta en todo momento limitar al máximo posible el uso de esteroides e iniciar cada vez más precozmente el uso de inmunomoduladores con efecto ahorrador de los mismos. No existe experiencia publicada en el uso de los nuevos preparados esteroideos con poca acción sistémica (dipropionato de beclometasona) en poblaciones pediátricas, y que a priori podrían ser una buena alternativa ante el fracaso de los derivados del 5-ASA. Las técnicas de aféresis selectiva de granulocitos-monocitos han demostrado su utilidad en la CU córtico-dependiente y córtico-resistente, tanto en adultos como en la EII-P, así como en el tratamiento de mantenimiento de la CU crónicamente activa. La práctica ausencia de efectos adversos de las mismas la convierte en una terapia muy prometedora en el caso de la enfermedad en niños y adolescentes.

Un último aspecto a tener en cuenta en el tratamiento de la EII-P lo constituye la tendencia actual a no dejar el planteamiento quirúrgico únicamente como último recurso, sino tratar de encajarlo en situaciones de enfermedad refractaria a los diferentes tratamientos cuyo mal control puede conllevar complicaciones importantes y compromiso del crecimiento y desarrollo del paciente. En este sentido se incluirían la resección quirúrgica de un asa intestinal crónicamente inflamada en la EC y la colectomía en casos de CU de mal control.

## LA IMPORTANCIA DE UNA MAYOR Y MÁS CERCANA VIGILANCIA. LA ANTICIPACIÓN A LA ENFERMEDAD.

Una vez lograda la remisión del brote de actividad, otro de los objetivos fundamentales del especialista en EII-P será la anticipación a las recaídas posteriores. El paciente pediátrico con EII, tal y como hemos comentado, va a ser especialmente vulnerable a las consecuencias negativas de las fases de actividad de su enfermedad. Como responsables de su seguimiento, deberemos establecer una vigilancia estricta, cercana, frecuente y global del paciente y de su enfermedad, de cara a una correcta anticipación de las recaídas que nos permita establecer las acciones terapéuticas necesarias de manera precoz y eficaz. Así mismo, será imprescindible proporcionarles una adecuada información y educación que les permita el conocimiento de su propia enfermedad y la detección de las señales de alarma en su evolución, así como facilitarles el acceso directo y temprano a los servicios sanitarios.

## ABORDAJE INTEGRAL DEL PACIENTE CON EII-P.

La EII-P incide en diferentes aspectos del paciente aparte del meramente físico; su enfermedad puede condicionar su normal crecimiento, desarrollo sexual y maduración psico-social. Por otro lado, toda enfermedad crónica infantil causa una serie de cambios en la dinámica familiar que pueden condicionar problemática psico-afectiva no sólo en el paciente sino también en sus familiares más cercanos. El paciente con EII-P debe ser tratado bajo un abordaje global, teniendo en cuenta los diferentes aspectos de su vida que se pueden ver afectados por la enfermedad: físico, nutricional, psicológico, social, familiar... Para ello, lo ideal debería ser integrar este cuidado dentro de una Unidad Funcional multidisciplinar, en la que se contemple la colaboración activa de diferentes profesionales implicados: el pediatra general, el gastroenterólogo pediátrico, una enfermería especializada, una unidad de dietética, un apoyo psicológico-psiquiátrico, un cirujano involucrado, los servicios sociales... Se trataría de poder ofrecer al enfermo y a su familia un apoyo adecuado en los diferentes aspectos que se pueden afectar una vez se llega al diagnóstico de la EII.

## LA TRANSICIÓN DEL PACIENTE PEDIÁTRICO CON EII DESDE LOS CUIDADOS PEDIÁTRICOS A LA ATENCIÓN DEL ADULTO.

Por último, otro de los aspectos cruciales en el manejo de estos pacientes lo constituye la transición desde el cuidado por parte de los equipos de pediátricos al seguimiento por parte del gastroenterólogo de adultos. Existen diferencias notables entre lo que es la atención al paciente en los Servicios de Pediatría y la forma del manejo por parte de los equipos de Gastroenterología encargados del tratamiento monográfico de la EII en adultos. El cuidado pediátrico está focalizado de forma predominante en la familia, exigiendo en muchas ocasiones la implicación, el consentimiento y la dirección por parte de los padres o responsables. Por el contrario, la atención hacia el adulto se centra fundamentalmente en el paciente, del que se espera que sea autónomo e independiente. Por todo ello, es importante realizar una correcta transición de una asistencia a otra, entendiendo como tal un proceso progresivo de adaptación por parte del paciente a una serie de nuevas situaciones y retos, paralelos en muchos casos a los derivados del paso de la edad infantil a la edad adulta.

La transición debe ser un proceso, no un hecho puntual en el tiempo y debe ser algo más que el mero acto de entregar al paciente la información para contactar con un facultativo de referencia. El traspaso final debe ser la culminación de un programa planificado que incluya la administración de una atención ininterrumpida apropiada al desarrollo y a la edad del paciente en cada momento, así como la promoción de sus aptitudes en la comunicación, la toma de decisiones, la seguridad y la autoestima, la responsabilidad, el cuidado de uno mismo y la autonomía personal. Así mismo, debe implicar a toda la familia, por lo que los padres deberán estar incluidos también en el planteamiento de la misma.

Pero este proceso muchas veces no es sencillo. Tanto los propios pacientes como sus padres pueden sentirse temerosos ante los posibles cambios en el patrón de atención sanitaria. Durante mucho tiempo se han enfrentado a situaciones difíciles que han requerido la toma de decisiones trascendentes y lo han hecho

con el apoyo de su equipo pediátrico, con el que han llegado a tener un grado importante de confianza. En contraste a ello, pueden percibir al gastroenterólogo-internista, cuyos pacientes normalmente funcionan de forma independiente, como menos implicado o menos sensibilizado respecto a las necesidades sociales y personales del enfermo y de su familia. Se reconocen una serie de obstáculos que pueden dificultar este proceso por parte de los diferentes protagonistas implicados. El propio paciente puede mostrarse reacio a pasar a una consulta de adultos ya que eso supone abandonar un ambiente más familiar y cercano. De hecho, el permanecer bajo el cuidado pediátrico puede incluso retrasar el desarrollo del paciente, privándole de una atención apropiada a su edad real. Los padres también pueden ser reacios a abandonar a un equipo médico que ha sido su punto de referencia durante un periodo más o menos largo y con el que han podido establecer fuertes vínculos afectivos. Hasta ese momento los padres se han sentido intensamente involucrados en el cuidado de su hijo y en la nueva situación pueden sentirse desplazados o incluso ignorados, pues el manejo del ya adulto se basará fundamentalmente en el consenso entre facultativo y paciente. Además hay ocasiones en las que los deseos del enfermo y de su familia discrepan, ya que algunos adolescentes, pese a compartir alguno de los recelos de sus padres, desearán ser tratados como adultos. Las actitudes de los diferentes profesionales también pueden dificultar este proceso. El gastroenterólogo pediátrico puede creer que los especialistas de adultos no están preparados para abordar la problemática psico-social de la enfermedad crónica en el paciente pediátrico. Y por su parte, el gastroenterólogo de adultos se enfrenta a un paciente todavía algo inmaduro y a una familia demasiado demandante e implicada, lo que puede conllevar una necesidad de explicaciones más prolongadas y exhaustivas.

Para tratar de crear las condiciones adecuadas para este proceso, la Sociedad norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica, estableció una serie de recomendaciones a seguir. El momento en el que realizar la transición debe establecerse con flexibilidad, ya que muchos pacientes presentan circunstancias especiales. Dependerá, por un lado, de la

edad establecida por el Sistema Sanitario, o por cada centro hospitalario, para el paso desde la atención pediátrica a la asistencia adulta. En dependencia del momento en que se vaya a producir dicho paso, diferentes objetivos se han postulado para facilitar el proceso. Por otro lado, la transición debe realizarse en un momento de estabilidad de la enfermedad de base, preferentemente en situación clínica de remisión y en ausencia de cambios terapéuticos importantes.

El gastroenterólogo pediátrico debe empezar a visitar al enfermo sin sus padres, de cara a establecer una relación que promueva la independencia y la confianza en uno mismo, y que asemeje la futura relación que establecerá con el digestólogo de adultos. Es importante introducir el concepto de la transición al paciente y a su familia con anticipación, enfatizando sus beneficios. Entre estos deberán defenderse la normalización del desarrollo, la promoción de la independencia, de la confianza en uno mismo y la mejora de la cumplimiento del tratamiento. Así mismo, debe transmitirse la necesidad de un seguimiento por un facultativo experto en una serie de problemas relacionados con la EII que normalmente no son tratados por pediatras como la fertilidad, la vida sexual, el embarazo y la prevención del cáncer colorectal, así como en otros problemas de salud habituales en la edad adulta no relacionados directamente con la enfermedad.

Una vez que se ha planteado esta transición, el paso siguiente es la identificación de un gastroenterólogo habituado al manejo del adulto joven, alguien que reconozca que los adultos jóvenes con EII de debut pediátrico tienen unos condicionantes diferentes a los de un adulto joven con debut reciente de la enfermedad. La posibilidad de establecer visitas conjuntas entre el especialista pediátrico y el de adultos facilitará un mejor conocimiento del enfermo y su historia, una mayor confianza percibida por el paciente y la familia y una continuidad en el cuidado por parte de todos los equipos implicados. Es importante que el pediatra facilite los informes médicos necesarios al nuevo facultativo de referencia, así como al paciente y a su familia.

## CONCLUSIONES

La EII-P tiene una serie de hechos diferenciales respecto a la del adulto. El cuidado de estos pacientes por parte de unidades especializadas en Gastroenterología Pediátrica debe asegurar un cuidado integral que permita el adecuado control de la enfermedad en todos sus aspectos. El abordaje multidisciplinar y una atención especial a facetas críticas en estas edades, como es el crecimiento, el desarrollo y la maduración afectiva, deben estar contemplados en el abordaje del paciente con EII-P. La comunicación fluida y el trabajo consensuado entre el gastroenterólogo pediátrico y el digestólogo especializado en EII, serán cruciales a la hora de asegurar una correcta transición y una óptima continuidad en el cuidado de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Valette PJ, Rioux M, Pilleul F, Saurin JC, Fouque P, Henry L, Heuschkel R, Salvestrini C, Beattie RM, Hildebrand H, Walters T, Griffiths A. Guidelines for the management of growth failure in childhood inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:839-49.
2. Borrelli O, Bascietto C, Viola F, Bueno de Mesquita M, Barbato M, Mancini V, et al. Infliximab heals intestinal inflammatory lesions and restores growth in children with Crohn's disease. *Dig Liver Dis* 2004;36:342-7. Sawczenko A, Sandhu B. Presenting features of inflammatory bowel disease in Great Britain and Ireland. *Arch Dis Child* 2003;88:995-1000.
3. Carvalho RS, Abadom V, Dilworth HP, Thompson R, Oliva-Hemker M, Cuffari C. Indeterminate colitis: a significant subgroup of pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:258-62.
4. Romano C, Famiani A, Gallizzi R, Conmito D, Ferrau V, Rossi P. Indeterminate colitis: a distinctive clinical pattern of Inflammatory Bowel Disease in children. *Pediatrics* 2008;122:278-81.
5. ESPGHAN IBD working group. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis-The Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:1-7.
6. Turner D, Otley AR, Maeck D, Hyams J, de Brujine J, Uussouze K, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133:423-32.

7. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryborski JD, Kibort PM, Kirschner BS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:439-47.
8. Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:293-307.
9. Banerjee S, Bishop WP. Evolution of thiopurine use in pediatric inflammatory bowel disease in an academic center. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43:324-30.
10. Martín de Carpi J, Masiques L, García Romero R, Acuña C, Bernal C, Pinillos S, et al. Top-down Therapy with Infliximab and Azathioprine in Newly Diagnosed Paediatric Crohn's Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;43(s2):s42.
11. Martín de Carpi J, Varea V. Respuesta a la suspensión de azatioprina en pacientes con enfermedad de Crohn en terapia combinada con infliximab. *An Pediatr (Barc)* 2009;70:271-7.
12. Martín de Carpi J, Vilar P, Prieto G, García Novo MD, Ribes C, Varea V. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in paediatric inflammatory bowel disease: a prospective pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:386-91.
13. Martín de Carpi J, Varea V. Clinical, endoscopic and histological remission in paediatric chronically active ulcerative colitis after prolonged treatment with selective granulocyte-monocyte adsorptive apheresis. *JCC* 2009 (Epub ahead of print)
14. Martín de Carpi J. Aspectos psico-sociales de la enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica. Aceptación y adaptación a la enfermedad. *Gastroenterol Hepatol* 2009 (aceptado, pendiente de publicación).
15. Baldassano R, Ferry G, Griffiths A, Mack D, Markowitz J, Winter H. Transition of the patient with Inflammatory Bowel Disease from pediatric to adult care: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34:245-8.
16. Hait E, Arnold JH, Fishman LN. Educate, communicate, anticipate. Practical recommendations for transitioning adolescents with IBD to adult health care. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:70-3.

## TRATAMIENTO CON 5-ASA DE LA COLITIS ULCEROSA ¿QUÉ HAY DE NUEVO?

**Javier Castro Alvario**  
S..de Aparato Digestivo CH A.Marcide  
Area Sanitaria de Ferrol  
Contacto: jacastro@meditex.es

### INTRODUCCIÓN

Sulfasalazina, el primer agente 5-ASA (ácido 5-amino-salicílico), ha sido utilizado para tratar pacientes con colitis ulcerosa durante más de 50 años. Es difícil, por tanto, abrir nuevas posibilidades al empleo de este grupo de fármacos en la práctica clínica, pero no imposible debido a la intolerancia y/o alergia de algunos pacientes a la sulfasalazina, en la década de los 80 han emergido drogas alternativas libres de sulfamida diseñadas para liberar 5-ASA en el intestino delgado distal y colon. Estas formulaciones evitarían la absorción y metabolización en el intestino delgado proximal maximizando su eficacia.

Más recientemente, se ha centrado la atención en la cuestión de la adherencia a la terapia con 5-ASA. Casi un 60% de pacientes no toman los 5-ASA como sería recomendable<sup>1</sup> y su tasa de recurrencia es más alta que la de aquellos que cumplen correctamente el tratamiento Pocas "pastillas" y dosis menos frecuentes con similar eficacia son los nuevos objetivos de la investigación en formulaciones de 5-ASA.

La FDA aprobó dosis de 2,4 g/día de mesalazina oral de liberación retardada para inducción y mantenimiento en pacientes con colitis ulcerosa<sup>3</sup> pero la experiencia clínica parece sugerir que dosis de 4,8 gr/día eran mejores para obtener respuesta terapéutica en casos con enfermedad moderadamente activa, aun considerando que los datos procedentes de ensayos controlados aparecieron con posterioridad y son controvertidos<sup>3</sup>.

Ciertamente con la disponibilidad de formulas con alta dosis de 5ASA (tabletas de 800 mg) parece que

al menos el cumplimiento terapéutico será mayor en general en todos los casos de colitis ulcerosa leve-moderada

### Fármacos 5 ASA

Los derivados del 5-ASA más utilizados (mesalazina) permanecen como terapia de primera línea para pacientes con colitis ulcerosa leve-moderada, en base a una larga trayectoria de eficacia y seguridad<sup>4</sup>

La no-adherencia al tratamiento es sin embargo común, sobre todos en varones jóvenes que viven solos o en aquellos que toman medicación concomitante y se asocia a un incremento de recidiva 5 veces mayor comparado con los que toman al menos el 80% de la dosis prescrita. Los pacientes no cumplidores pueden serlo en parte por que toman múltiples tabletas o las toman muchas veces al día<sup>5</sup>

### ¿QUÉ HAY DE NUEVO EN LA TERAPIA CONVENCIONAL CON 5ASA?

#### Tratamientos Unidosis

Las formulaciones orales de 5-ASA una vez al día son preferibles si ofrecen eficacia comparable y favorecen la adherencia. Esta premisa parece correcta

Un estudio doble ciego con 362 pacientes<sup>6</sup> randomizados para recibir Pentasa (Shire, Wayne, Pennsylvania, USA) 2 g en una toma o 1 g en dos tomas al día mostro un 12% más de tasa de remisión a 1 año (73.8 versus 63.6%) en el grupo unidosis. Los cuestionarios confirmaron mayor cumplimiento (P<0.05) y aceptación (P<0.001) en el mismo grupo. Los resultados finales todavía no ha sido publicados en "paper", pero los datos disponibles demuestran eficacia comparable en el tratamiento de la colitis ulcerosa activa con Mesalazina MMX (Mezavant/Lialda,Shire) y Salofalk (Falk,Freibur,Germany)<sup>7</sup> por lo que probablemente es un efecto de género más que del fármaco específico.

### Nuevos sistemas de liberación Multi-Matrix (MMX)

La tecnología MMX aporta una cubierta pH-sensitiva que retrasa la liberación de 5-ASA hasta que la tableta alcanza el íleon terminal. Los jugos intestinales se cree que interactúan con los excipientes hidrofílicos convirtiéndola en un gel viscoso, que enlentece la difusión del 5-ASA en la luz del colon. Supuestamente otros excipientes lipofílicos reducen la rapidez de la disolución y extienden el proceso de liberación del principio activo. Claramente esto favorece la inducción y el mantenimiento de la remisión

Un estudio con 346 pacientes con colitis ulcerosa activa, leve-moderada<sup>8</sup> consiguió remisión clínica y endoscópica de 40.5% que recibieron MMX 2.4 g/día en una dosis y 41.2% con 4.8 g/día en una dosis comparados con el 22.1% que recibieron placebo (P=0.01 y 0.007, respectivamente) y el 32.6% que recibieron Asacol (Procter & Gamble, Cincinnati, Ohio, USA) (ns). Un total de 451 respondedores de este y otro ensayo controlado con placebo<sup>9</sup> fueron incluidos en un estudio de mantenimiento<sup>10</sup>. A los 12 meses, 64.4% del grupo de una vez al día y 68.5% de pacientes del grupo dos veces al día estaban en remisión clínica y endoscópica (P=0.351). De aquellos en remisión bien definida a la inclusión, 88.9 and 93.2%, respectivamente, mantenían remisión clínica. Esta terapia se hará popular, pero si la dosis única es todo lo que necesitamos para cualquier 5 ASA, habrá menos tentaciones para “cambiar de caballo”

### Microprecipitados (Gránulos)

Los Micropellets de 5-ASA como Pentasa o los gránulos de Salofalk permiten dosis altas en un formato preferido por algunos pacientes. Han sido ensayados también sobre la base de una vez al día. Estudios preclínicos y farmacocinéticos que examinaron la cantidad de 5-ASA liberado de los pellets (Pentasa) comparándolo con las tabletas convencionales voluntarios sanos mostraron similar exposición sistémica y la misma liberación de principio activo en el íleon terminal y colon ascendente<sup>11</sup>

### Revaluación de altas dosis y combinaciones

El beneficio de 4.8 g/día de mesalazina sobre 2.4 g/día se limita a la mejoría sintomática más que a la re-

misión completa en colitis activa, leve o moderada como se ha confirmado en el importante ensayo ASCEND I<sup>12</sup> y en una revisión sistemática<sup>13</sup>. Combinaciones de 5-ASA tópico con terapia oral es más probable que aumenten la tasa de respuesta, por lo que deben continuar los esfuerzos para mejorar la tolerabilidad de los enemas de 5-ASA reduciendo su volumen [14]. En pacientes con colitis izquierda leve a moderada el tratamiento 5-ASA combinado oral (>2 g/día) y tópico es más efectivo que la terapia oral o rectal sola. Por tanto si un paciente no responde al tratamiento aislado, debe intentarse la combinación. También mejora los beneficios en colitis extensa con actividad leve-moderada<sup>15</sup>

Además, comienzan a estar disponibles fórmulas en supositorios de 1 g 5-ASA que se han mostrado eficaces usados una vez al día en la inducción de pacientes con enfermedad limitada al colon distal<sup>16</sup>

El 5-ASA rectal también es superior a placebo para mantenimiento de la remisión en colitis distal<sup>17</sup>. En un estudio multicéntrico doble ciego controlado, 95 pacientes con proctitis recibieron tras 2 semanas de remisión supositorios de Pentasa 1 g tres veces por semana o placebo durante 1 año o hasta la recidiva. Las tasas de recurrencia fueron significativamente menores en el brazo de Pentasa 3, 6 y 9 meses pero no a los 12 meses. Un meta-análisis sin embargo había demostrado superioridad de 5-ASA rectal sobre placebo para mantener la remisión en CU al año (OR 15.2, 95% CI 4.7–55.9)<sup>18</sup>

Tabla 1. 5-ASA : FORMULACIONES, DOSIS Y LUGAR DE LIBERACIÓN

NOMBRE GENÉRICO DOSIS	FORMULA (tableta/capsula/bolsa)	LIBERACIÓN
Mesalazina (Pentasa) 1 500	Microgranulos cubiertos de celulosa	Duodeno a Recto
1000 2000 mg	(liberación lenta continua)	
Mesalazina (Asacol) 2 500 400	Tabletas cubiertas Eudragit S (liberación a pH > 7)	Íleon distal, Colon
800 mg		
Mesalazina (Mezavant / Lialda) 3 1200 mg	Cubierta MMX Eudragit-S	Íleon distal, Colon
Mesalazina (Salofalk) 4 Colon 250mg	Tabletas cubiertas Eudragit-L	Íleon medio-distal,
Mesalazina (Ipolcol) 5 400 mg	Cubierta entérica Eudragit-S	Íleon distal, Colon
Sulfasalazina (Salazopirina) 6 500 mg	5-ASA ligado a sulfapiridina por enlace Azo	Colon
Balsalazida (Colazida) 7 750 mg	5-ASA ligado a 4-aminobenz-b-alan por enlace Azo	Colon
Olsalazine (Dipentum) 8 250mg	Dímero-ASA ligado Colon	

- 1- Ferring Pharmaceuticals Ltd (Langley, Berkshire, UK; Wayne, PA, USA).
- 2- Procter and Gamble Pharmaceuticals Ltd (Egham, Surrey, UK; Cincinnati, OH, USA).
- 3- Shire Pharmaceuticals Ltd (Basingstoke, Hampshire, UK; Wayne, PA, USA).
- 4- Dr Falk Pharma UK Ltd (Bourne End, Buckinghamshire, UK; Freiburg, Germany).
- 5- Sandoz Pharmaceuticals Ltd (Hampshire, UK).
- 6- Azulfadine; Pharmacia and Upjohn Co. (New York, NY, USA).
- 7- Salix Pharmaceuticals, Inc. (Morrisville, NC, USA).
- 8- Celltech Pharmaceuticals, Inc. (Rochester, NY, USA)

### NUEVOS DATOS SOBRE EL MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS 5-ASA

#### PPAR-c: Receptores-c de proliferación-activación de Peroxisomas

Las acciones potenciales anti-inflamatorias de los 5-ASA incluyen la modulación de la secreción de citoquinas inflamatorias, la reducción de actividad transcripcional de NK-jB y la inhibición de leucotrienos y prostaglandinas.<sup>19</sup>

Los 5-ASA también demostraron que tienen efectos quimiopreventivos a través de varios mecanismos incluyendo la reducción del stress oxidativo, inhibición de proliferación celular y la inducción de la apoptosis.<sup>20</sup>

Datos recientes sugieren que los 5-ASA actúan al menos en gran parte por medio de la activación del PPAR-c nuclear. Estos receptores se expresan a altos niveles en las células epiteliales colónicas, probablemente estimulados por las bacterias intestinales.<sup>41</sup> PPAR-c está implicado en el control de la inflamación, proliferación celular, apoptosis y funciones metabólicas

La identificación del PPAR-c como el receptor clave para los 5-ASA se ha basado en líneas de evidencia funcional, farmacológica y química.<sup>21</sup> Estos resultados han sido validados in vivo en un modelo animal (ratón) de enfermedad inflamatoria intestinal usando cultivos de tejido clónico humano<sup>22</sup>

Actuar sobre PPAR-c por medio de varios mecanismos podría proporcionar una base para el desarrollo de otros componentes que modifiquen la actividad inflamatoria y el riesgo neoclásico y en este sentido se investigan vías terapéuticas alternativas como las Thiazolidindionas (Rosiglitazona) en CU solas o en combinación con 5 ASA<sup>23</sup>

### BIBLIOGRAFÍA

1. Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2929-2933.
2. Kornbluth A, Sachar DB. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:1371-1385.
3. Hanauer SB, Sandborn WJ, Kornbluth A, et al. Delayed release oral mesalamine at 4.8g/day (800mg tablet) for the treatment of moderately active ulcerative colitis: The ASCEND II trial. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2478-2485.

4. Stange EF, Travis SP. The European Consensus on ulcerative colitis: new horizons? *Gut* 2008; 57: 1029–31
5. Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med*. 2003;114:39-43
6. Dignass A, Vermeire S, Adamek H, et al. Improved remission rates from once- versus twice-daily mesalazine (Pentasa) granules for the maintenance of remission in ulcerative colitis: results from a multinational randomized controlled trial [abstract]. *Gut* 2007; 56 (Suppl III):A46.
7. Kruis W, Gorelov A, Kiudelis G, et al. Once daily dosing of 3 g mesalamine (Salofalk) granules is therapeutic equivalent to a three-times daily dosing of 1 g mesalamine for the treatment of active ulcerative colitis [abstract]. *Gastroenterology* 2007; 132 (Suppl 4):A-130.
8. Kamm MA, Sandborn WJ, Gassull M, et al. Once-daily, high-concentration MMX mesalamine in active ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:66–75.
9. Lichtenstein G, Kamm M, Boddu P, et al. Effect of once- or twice-daily MMX mesalamine (SPD476) for the induction of remission of mild to moderately active ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:95–102.
10. Kamm MA, Lichtenstein GR, Sandborn WJ, et al. Randomised trial of once- or twice-daily MMX mesalazine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Gut* 2008; 13 February [Epub ahead of print].
11. Dignass A, Veerman H. Once- versus twice-daily mesalazine (pentasa) granules for the maintenance of remission in ulcerative colitis: results from a multinational randomized controlled trial. *Gut* 2008 57:002
12. Hanauer SB, Sandborn WJ, Dallaire C, et al. Delayed-release oral mesalamine 4.8 g/day (800mg tablets) compared to 2.4 g/day (400mg tablets) for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis: the ASCEND I trial. *Can J Gastroenterol* 2007; 21:827–834.
13. Safdi AV, Cohen RD. Review article: increasing the dose of oral mesalazine therapy for active ulcerative colitis does not improve remission rates. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:1179–1186.
14. Eliakim R, Tulassay Z, Kupcinkas L, et al. Clinical trial: randomized-controlled clinical study comparing the efficacy and safety of a low-volume vs. a high-volume mesalazine foam in active distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:1237–1249.
15. Regueiro M, Loftus EV Jr, Steinhart AH, et al. Medical management of left-sided ulcerative colitis and ulcerative proctitis: critical evaluation of therapeutic trials. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 979–94.
16. Marteau P, Florent C. Comparative, open, randomized trial of the efficacy and tolerance of slow-release 5-ASA suppositories once daily versus conventional 5-ASA suppositories twice daily in the treatment of active cryptogenic proctitis. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 166–70.
17. Yokoyama H, Takagi S, Kuriyama S, et al. Effect of weekend 5-aminosalicylic acid (mesalazine) enema as maintenance therapy for ulcerative colitis: results from a randomized controlled study. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13: 1115–20.
18. Marshall JK, Irvine EJ. Rectal aminosalicylate therapy for distal ulcerative colitis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 293–300.
19. Kaiser GC, Yan F, Polk DB. Mesalamine blocks tumour necrosis factor growth inhibition and nuclear factor kappaB activation in mouse colonocytes. *Gastroenterology* 1999; 116: 602–9.
20. Allgayer H. Review article: mechanisms of action of mesalazine in preventing colorectal carcinoma in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 10–4.
21. Dubuquoy L, Rousseaux C, Thuru X, et al. PPAR- $\gamma$  as a new therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Gut* 2006; 55: 1341–9.
22. Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, et al. Intestinal anti-inflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ . *J Exp Med* 2005; 201: 1205–15.
23. Liang HL, Ouyang Q. A clinical trial of combined use of rosiglitazone and 5-aminosalicylate for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 114–9.

## SELECCIÓN DE ABSTRACTS DE EEII PRESENTADOS EN UEGW2008 Y ECCO2009. SELECCIÓN DE ABSTRACTS DE INVESTIGACIÓN BÁSICA Y EPIDEMIOLOGÍA

**Daniel Carpio**

Servicio de Aparato Digestivo.  
Complejo Hospitalario de Pontevedra

### ECCO 2008

#### 1.1 Investigación básica

-Genética

-Microflora:

Martínez Medina y cols (Gerona) comparan los subtipos de *E. coli* de 10 pacientes con EC y 12 controles, encontrando que los *E. coli* enteroinvasivos eran más prevalentes, abundantes y variables en EC que en controles, aunque no se alcanzó significación estadística.

McLaughlin y cols (Londres) estudian, mediante secuenciación de 16s rRNA, las bacterias presentes en el reservorio de pacientes con CU y poliposis adenomatosa familiar (PAF), con o sin reservoritis y encuentran pruebas que apoyan la hipótesis de la disbiosis en la patogenia de la reservoritis: los pacientes con reservoritis tenían más Proteobacterias y menos Bacteroides que el resto de grupos; los pacientes con reservorio sano tenían más Proteobacterias y menos Firmicutes que los pacientes con PAF)

-Inmunología:

Nos, Beltrán et al (H. La Fe, Valencia) estudian en dos abstracts las alteraciones de la expresión de citoquinas en la sangre de pacientes con EII en el momento del diagnóstico. La mayoría de estas alteraciones (sobrexpresión de TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  e IL-6 en CU y sobreexpresión de TNF- $\alpha$ , IL-10 e IL-2) desaparecen cuando se obtiene la remisión endoscópica. Algunas citoquinas permanecen alteradas en la EII inactiva (sobrexpresión de IL-13 y la infraexpresión de IL-2 en CU y sobreexpresión de IL-13, IL-6, IFN- $\gamma$  en EC).

Rahman et al (Londres) encuentran en pacientes con EC colónica una disminución en la liberación de citoquinas por parte de los macrófagos en respuesta a *E. coli*, alteración que no se produce en pacientes con EC ileal ni controles. Así, sugieren que los distintos fenotipos de la EC tienen distintas alteraciones en la inmunidad innata: en la EC colónica la alteración de los Toll-like receptors jugaría

un papel central, mientras que en la EC ileal la alteración fundamental sería vía NOD2.

Lakatos et al (Hungría) encuentran que determinadas variantes del gen de la  $\beta$ -defensina 1 están inversamente asociados con los anticuerpos antiglicanos (ASCA, ALCA, ACCA, AMCA) apoyando el papel del defecto en la inmunidad innata en la etiopatogenia de la EC. En otro abstract del mismo grupo, se relacionan distintos SNPs del gen de la  $\beta$ -defensina 1 con el riesgo de padecer EC colónica, pero no ileal.

Correale y cols, del grupo de Danese en Milán, demuestran que tanto en CU como en EC se produce un importante proceso de linfoneoangiogénesis; acompañando a este proceso de formación de nuevos vasos linfáticos (detectados mediante anticuerpos D2-40), encuentran y caracterizan las células HILEC (human primary intestinal lymphatic endothelial cell) que podrían jugar un importante papel en la migración aberrante de leucocitos; sugieren que ambos procesos podrían ser nuevas dianas terapéuticas. En cambio, Pedica y cols (Bologna), utilizando el mismo Ac monoclonal (D2-40), específico para vasos linfáticos, encuentran que la localización y cantidad de vasos linfáticos varían entre la mucosa colónica normal, la de EC y la de CU: en la mucosa normal los vasos linfáticos se encuentran inmediatamente superficiales a la musculares mucosae, en la EC apenas se observan estos vasos y en la CU se encuentran múltiples vasos en la parte superior de la lámina propia, cerca del epitelio y sugieren que ésta técnica podría apoyar el diagnóstico diferencial entre CU y EC en aquellos casos dudosos.

-Otros:

Levinson et al de Manchester, han desarrollado un nuevo modelo experimental de colitis crónica semejante a la EII mediante la exposición a *Trichuris muris*, con dos cepas distintas de ratones: unos desarrollan colitis crónica ante la exposición al nematodo y otros sufren de una infección aguda que se limita, lo que lo convierte en un modelo muy interesante para estudiar los genes implicados en la resolución o no de la inflamación mucosa.

#### 1.2 Epidemiología

-Etiopatogenia:

Seksik y cols del grupo de Cosnes (París), en su cohorte prospectiva de 3100 pacientes con EC, demuestran que, aunque el efecto deletéreo del tabaco es dosis dependiente, incluso los fumadores leves (0-10 cig/d) tienen peor evolución (mayor actividad de la enfermedad y mayor necesidad de inmunosupresores).

López et al del Hospital de Alcorcón (Madrid) realizan un estudio poblacional de factores de riesgo de EII y encuentran en el estudio multivariante que el nivel cultural (EC OR: 1,8; CU OR 10,3) y social (EC OR:1,68; CU OR 2) y el vivir en ambiente urbano (EC OR: 4,58; CU OR 4,6) son factores de riesgo en ambas, mientras que las infecciones respiratorias (EC OR: 0,34; CU OR: 0,4) y gastrointestinales (EC OR: 0,55; CU OR 0,6) durante la infancia eran factores protectores. En la CU, además, eran factores protectores la apendicectomía (OR: 0,2) y el consume actual de tabaco (OR: 0,8).

-Historia natural:

Saro y cols (Gijón) realizan un estudio epidemiológico poblacional de la mortalidad en su cohorte de 1192 pacientes con EII y observan una mayor tasa de mortalidad en los pacientes con EC y CU; la mortalidad tiende a aumentar en la EC y a disminuir en la CU.

Turunen y cols (Finlandia) evalúan la evolución a largo plazo de la EII pediátrica mediante cuestionarios por correo. 368 pacientes (67%) respondieron, 58% CU, con una media de evolución de la enfermedad de 8,4 años. El 30% de los pacientes con CU estaban colectomizados y el 30% de los EC habían sufrido una resección intestinal; un 8,5% de los pacientes inicialmente diagnosticados de CU cambiaron el diagnóstico a EC (entre ellos el 16.5% de los colectomizados).

La Dra Bortoli, en representación de la ECCO, publica un avance de los resultados del estudio caso-control multicéntrico europeo sobre el embarazo y la EII (377 embarazos procedentes de 63 Unidades de EII, 197 CU y 180 EC), comparando los resultados con embarazos en controles sanos (n=294) y pacientes con EII no embarazadas (n=199). La tasa de abortos terapéuticos (3.9% vs 0.8% p=0.04), recién nacidos de bajo

peso (15.3% vs 8.7% p=0.004), cesáreas (41.4% vs 27.0% p=0.004) y anomalías congénitas (5.0% vs 0.5% p=0.007) eran mayores en la EC que en las CU y en los controles sanos, no existiendo diferencias entre CU y controles. En cambio, la tasa de nacidos vivos, abortos espontáneos y partos pretérmino (mayor tendencia en EC) no difería entre los distintos grupos. El 85.1% conciben mientras están en remisión, el 78.5% mantiene el tratamiento durante el embarazo (sin influir en las complicaciones) y en el 1.3% el diagnóstico ocurre durante el embarazo. Durante el embarazo, menos pacientes con CU permanecen en remisión respecto a las pacientes con EC (58.9% vs 70.6% p=0.02), mientras que la tasa de recaídas en los 6 meses postparto son similares (14.2% CU vs 10.6%EC). La actividad de la enfermedad influyó en la tasa de partos pretérmino, bajo peso y abortos terapéuticos. Comparando la evolución de la enfermedad, la tasa de recaídas es mayor en pacientes embarazadas con EC respecto a no embarazadas (8.9% vs 1.2%).

Respecto al riesgo de trastornos linfoproliferativos, Van Domselaar et al (H Ramón y Cajal, Madrid) encuentran 5 casos en 786 pacientes (0,63%), 3 en CU y 2 en EC. Cuatro eran varones, edad media 53,6 years (41-76), tiempo medio de desarrollo 4,9 años (0-20), 4 no-Hodgkin, 3 de ellos intestinales, 2 relacionados con VEB, dos tratados con IFX-tiopurinas y uno solo con tiopurinas, ningún fallecimiento, todos en remisión.

Novacek y cols (Austria) realizan un estudio multicéntrico retrospectivo de 2012 pacientes encontrando un 7,3% de pacientes con enfermedad tromboembólica, con recurrencia en el 25,9% de los pacientes, el 79,6% en pacientes ambulatorios y la mayoría (68%) tenían factores de riesgo relacionados con la EII(enfermedad activa, postoperatoria, vía central, fístula/absceso). El 76.5% recibieron tratamiento anticoagulante sin presentar complicaciones hemorrágicas mayores. Bermejo y cols (Madrid) realizan otro estudio multicéntrico de 5073 pacientes con EII de 9 Hospitales y encuentran una prevalencia de pancreatitis aguda del 1,6%, el 98% leves; la mayoría-63,4%- fueron secundarias a fármacos (46 por AZA/6MP, 6 por 5-ASA), 20.7% idiopáticas-tasa mayor que en la población general, lo que sugiere que pueda ser una manifestación extraintestinal,

12.2% biliares y 3,7% otras causas (Crohn duodenal, hipertrigliceridemia, post-CPRE). La incidencia de pancreatitis aguda en pacientes tratados con tiopurinas fue del 3,1%, más frecuente en EC (OR 5.8 95%CI: 1.6-20.6; p=0.007) y en mujeres (OR 3.4 95%CI: 1.3-9.3; p=0.012).

Bungay et al (Oxford) encuentran hallazgos radiológicos (en la colangio-RNM) sugestivos de colangitis esclerosante primaria en el 18% de 51 pacientes con colitis extensa y transaminasas normales lo que sugiere que esta manifestación extraintestinal podría ser más frecuente de lo considerado hasta ahora.

## 2. UEGW 2008

### 2.1 Investigación básica

#### -Genética:

Entre la miríada de posibles asociaciones de mutaciones de distintos genes y la EII, encontramos el trabajo de Magro y cols, del grupo portugués GEDII que aplican el IBD Chip v2.0 (que incluye 102 SNP de 63 genes) a 403 pacientes con EC de 7 hospitales portugueses y obtienen asociaciones de distintos SNP con los distintos fenotipos y localizaciones de la enfermedad así como con la corticodependencia y la necesidad de cirugía; concluye que es un primer paso dentro de la clasificación molecular de la EII.

Sivanesian et al tratan de explicar el mecanismo por el que los polimorfismos del gen NOD2 son capaces de predisponer a la EC ileal y encuentran que estos polimorfismos provocan, mediante la expresión de genes de la vía de señalización Wnt/Beta-catenina, una localización aberrante de las células de Paneth dentro del epitelio de la cripta, lo que limita su expresión de genes de alfa-defensinas (especialmente HD5); con este estudio tratan de unificar en una teoría patogénica común algunos de los hallazgos de los últimos años respecto a la patogenia de la EC.

Stallhofer y cols (Alemania) encuentran algunos SNP (single nucleotide polymorphisms) del cromosoma 4q27 asociados a la colitis ulcerosa. Esta región del cromosoma 4 contiene los genes que codifican la IL-2

y la IL-21 y también está relacionada con otras enfermedades autoinmunes como la enfermedad celíaca, la artritis reumatoide, la diabetes tipo 1 y la enfermedad de Graves.

Laukens y cols (Bélgica) encuentran que el gen de la metalotioneína (MTF-1), que pertenece a la familia de las proteínas de estrés y que está localizado en el locus IBD 7, podría ser un nuevo gen modificador de la EC, cuyo producto proteico está disminuido tanto en la EC colónica como ileal.

#### -Microflora:

Nishikawa y cols, de la Universidad de Toyama (Japón), comparan el análisis de la microbiota intestinal mediante determinación de T-RFLP (Terminal restriction fragment length polymorphism) en la mucosa colónica de 9 pacientes con CU activa, 7 de esos mismos pacientes en fase de CU inactiva tras tratamiento antibiótico y 11 controles sanos y observaron que los pacientes con CU activa tenían menos diversidad en la microbiota (secundario principalmente a pérdida de bacterias comensales) que los pacientes con CU inactiva y los controles sanos.

#### -Otros:

Márquez y cols, del Hospital del Mar (Barcelona), demuestran un posible papel protector del sistema endocannabinoide en la colitis ulcerosa, lo que podría constituir una novedosa diana terapéutica. Di Sabatino et al encuentran resultados semejante tanto en EC como en CU (abstract en ECCO 2008).

Sendid y cols del grupo de Colombel en Lille encuentran que los anticuerpos anti-quitina (ACCA), antiglicanos (ALCA) y anti-mannans de *S. cerevisiae* (ASCA), componentes habituales de la pared de las levaduras, están elevados tanto en los pacientes con EC como en los pacientes con infecciones sistémicas por *Candida*, postulando una respuesta inmunológica alterada frente a antígenos de *Candida albicans* presente en condiciones normales en la flora intestinal.

## 2.2 Epidemiología

#### -Etiopatogenia:

Barclay y cols (Escocia) publican un avance de su meta-análisis de 7 artículos que estudian la relación de la lactancia materna con la EII pediátrica (<16a), encontrando un efecto protector de lactancia en el desarrollo de EII pediátrica (OR 0.69 CI 0.51-0.94 p=0.02).

#### -Historia natural:

Saro y cols (Gijón) describen las tasas, técnica y mortalidad de la colectomía en su cohorte histórica de 636 pacientes con CU. Incluyen 60 intervenciones en 33 pacientes (tasa de colectomía del 5,18%); el 54.54% fueron por colitis aguda grave, el 27.27% por colitis crónica refractaria, el 15.15% por hemorragia masiva y solo un caso por displasia (ningun caso con cáncer). El 54,4% de las intervenciones fueron panproctocolectomía e ileostomía y solo un 18% fueron panproctocolectomía y reservorio o colectomía total con anastomosis ileo-rectal (un 9% cada una). La cirugía fue urgente en el 72,72% de los casos y la mortalidad global fue del 24, 4%. En otro abstract, el mismo grupo encuentra como únicos factores predictivos de colectomía una corta duración de la enfermedad y el fenotipo de colitis extensa.

Baars y cols (Holanda), realizan un estudio de todos los cánceres de colon asociados a EII diagnosticados en 40 hospitales secundarios (no de referencia) de Holanda entre 1990 y 2005; encuentran 145 casos (riesgo del 0,6%) diagnosticados una media de  $9 \pm 6,85$  años tras el diagnóstico y  $18 \pm 12$  años tras el comienzo de los síntomas, sin diferencias entre el tipo y la extensión de la EII, por lo que sugieren que los programas de vigilancia deberían comenzar antes, sin distinción entre colitis izquierda y extensa.

## SELECCIÓN DE ABSTRACTS DE DIAGNÓSTICO

**David Martínez Ares**

Servicio de Aparato Digestivo  
CHUVI. Vigo

En el último congreso europeo se han presentado varias comunicaciones que se pueden encuadrar bajo este epígrafe. Para facilitar la elaboración de este resumen y para su lectura, hemos decidido establecer, a su vez, cuatro categorías que hacen referencia a los cuatro grandes temas que han servido como eje de un mayor número de trabajos: marcadores fecales, endoscopia, ecografía y diagnóstico radiológico.

- **Marcadores fecales**

Uno de los mayores focos de interés de los estudios presentados en este congreso ha sido la utilidad de los marcadores fecales en general, y de la calprotectina fecal, en particular en el diagnóstico y en la valoración de la enfermedad inflamatoria intestinal. Se ha establecido su utilidad en el diagnóstico diferencial de enfermedad inflamatoria y trastornos funcionales, en la distinción de enfermedad activa y en remisión y en la detección precoz de las recaídas. A pesar de que son muchos los estudios que versan sobre este tema, y la mayoría con diseños correctos y con resultados trascendentes, dado que hemos de seleccionar sólo uno, consideramos que el de mayor utilidad clínica es el presentado por Kok y colaboradores (1), en el que se evalúa la utilidad de un test rápido de determinación de calprotectina fecal, que se puede realizar en la propia consulta, en la distinción de los pacientes que presentan un síndrome de intestino irritable y los pacientes que sufren una enfermedad inflamatoria intestinal. Tras incluir 114 pacientes valorados en consultas de atención primaria con síntomas sospechosos, concluyen que la precisión de las manifestaciones clínicas en dicho diagnóstico diferencial es de 0.73; si a los datos clínicos se añade la determinación de calprotectina en una única muestra de heces y realizada mediante este test rápido, la precisión diagnóstica asciende al 0.99.

- **Endoscopia**

Gracias a la aparición de técnicas endoscópicas que permiten estudiar el intestino delgado en su totalidad

(cápsula endoscópica y enteroscopia de doble balón), empezamos a ver de nuevo un buen número de comunicaciones relacionadas con la endoscopia y la enfermedad inflamatoria intestinal. Aún así, por tratarse de un tema que siempre ha sido motivo de polémica entre los gastroenterólogos, resaltaremos un trabajo que trata de establecer la seguridad de la colonoscopia en los pacientes con enfermedad inflamatoria activa. En un estudio multicéntrico alemán, Terheggen et al (2) realizan un registro de las complicaciones detectadas en 558 pacientes consecutivos, con enfermedad inflamatoria activa, sometidos a ileocolonoscopia. Se incluyen pacientes con enfermedad de Crohn y con colitis ulcerosa, y con diversos grados de actividad clínica y endoscópica. Tan sólo se detectaron 4 complicaciones mayores (0.7%), tres perforaciones y una hemorragia (al tomar biopsias de una lesión sospechosa). Dos perforaciones ocurrieron en pacientes con enfermedad de Crohn y estenosis que costó gran esfuerzo franquear, y una en una colitis ulcerosa en la que se intentó hacer una retroflexión en un recto con actividad inflamatoria evidente). La presencia de estas complicaciones no se pudo correlacionar el grado de actividad de la enfermedad. En consecuencia, que si obviamos ciertos "excesos" endoscópicos, la ileocolonoscopia puede realizarse con gran seguridad en estos pacientes.

- **Ecografía**

En las últimas reuniones de la especialidad han proliferado los trabajos relacionados con la utilidad de la ecografía en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad de Crohn. En efecto, la ecografía parece una técnica no invasiva muy útil tanto como primera aproximación diagnóstica en estos pacientes como en el seguimiento de los pacientes tratados. La aparición de los contrastes ecográficos ha revolucionado la ecografía digestiva, y muchos autores han logrado ver su utilidad. Sin embargo, destacaremos en un trabajo en el que se emplea la ecografía clásica, sin "aditivos" y se explora su utilidad en la colitis ulcerosa. Greco y cols (3) realizan ecografía percutánea a pacientes con colitis ulcerosa que, tras una fase de remisión, presentan una recaída clínica. Su objetivo es verificar la precisión de la ecografía en la detección de actividad inflamatoria como causa de los síntomas. Se incluyen 86 pacientes y se usa la endoscopia como patrón oro.

La sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de la ecografía fueron 93%, 90%, 93% y 89% respectivamente. Como es lógico, estas cifras se refieren a la detección de actividad proximal al recto, que no puede ser explorado en su totalidad mediante ecografía abdominal percutánea.

- **Radiología**

La enterografía por resonancia magnética es una técnica no invasiva y que permite no radiar a los pacientes, y que parece ser muy rentable en la valoración del intestino delgado en los pacientes afectados de enfermedad de Crohn. Stefanescu y cols (4) en EUGW 2008 presentaron un estudio ciego, en el que incluyeron 40 pacientes con enfermedad de Crohn y que fueron sometidos a una resonancia magnética antes de una resección quirúrgica. Aprovechando este hecho, usaron los hallazgos quirúrgicos como elemento de comparación. Los autores de este estudio observan la aceptable correlación existente entre los hallazgos radiológicos y quirúrgicos, además de la elevada sensibilidad de la técnica para la detección de fístulas (86%) y abscesos abdominales (100%).

### ECCO 2009. DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Dado que el número de abstracts presentados en este congreso monográfico es mayor, la calidad de los mismos también supera a la de los presentados en el congreso europeo, siendo más complicada la selección de unos pocos con mayor relevancia. De nuevo, para facilitar el trabajo, hemos realizado la misma clasificación atendiendo al tema central sobre el que versan.

- **Marcadores fecales**

Al igual que en eventos previos, la valoración de la utilidad de los marcadores fecales, en especial la calprotectina fecal, ha sido el objetivo de varios estudios presentados en ECCO 2009. Nos centraremos en un estudio presentado por un grupo español (5), en el que se evalúa la rentabilidad de los marcadores fecales para predecir la recaída clínica de la enfermedad; en el mismo se obtienen unos resultados sensiblemente más discretos que en estudios previos. En este estudio

se incluyen pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa en remisión clínica durante al menos seis meses. Se realizan colectas de heces en el momento de la inclusión y durante el seguimiento. 163 pacientes (89 EC, 74 UC). 26 recaen durante el seguimiento. Las concentraciones de lactoferrina y de calprotectina fecales son significativamente mayores en los pacientes que recaen que en los que no sufren recaídas. La sensibilidad y especificidad de calprotectina para predecir la recaída clínica son del 69%; las cifras para la lactoferrina fecal fueron del 62 y 65% respectivamente. Como cabría esperar, los resultados fueron mejores en la colitis ulcerosa o en enfermedad de Crohn que afecta exclusivamente al colon, o cuando la predicción de recaída se circunscribe a los tres meses siguientes al análisis.

- **Endoscopia**

Hasta nueve abstracts aparecen publicados en relación con la utilidad de la enteroscopia con cápsula en la valoración de la enfermedad de Crohn. También empiezan a aparecer trabajos sobre la utilidad de la enteroscopia de doble balón en el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, aunque con una casuística muy limitada por el momento. Muchos de los estudios evalúan la precisión diagnóstica de la cápsula endoscópica en la detección de lesiones en el intestino delgado, pero llamaremos especialmente la atención sobre un estudio español en el que los autores (6) evalúan el impacto de la técnica en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal, es decir, en cuántos pacientes la cápsula endoscópica altera el diagnóstico o conduce a modificaciones en el tratamiento. Se incluyen 45 pacientes (30 con enfermedad de Crohn, 10 con colitis no clasificada y 5 pacientes con sospecha de EII). En 37 casos se realiza un estudio previo con la cápsula patency para descartar la presencia de estenosis y de su resultado se derivó que en 9 pacientes no se pudo realizar el estudio convencional después. En un 26.7% de los pacientes se modificó el diagnóstico de extensión, en un 26.7% adicional, después de la cápsula, hubieron de realizarse otros estudios para evaluar lesiones (ileoscopia, enteroscopia, gastroscopia); en un 27.7% se confirmó el diagnóstico; finalmente, en un 51% de los pacientes se produjeron modificaciones en

el tratamiento, bien porque se confirma el diagnóstico o bien porque se detecta actividad que no había sido mostrada por el resto de los estudios.

• **Ecografía**

Hemos encontrado hasta nueve resúmenes que versan sobre diferentes aplicaciones de la ecografía en la enfermedad inflamatoria intestinal. Dos temas acaparan más atención, como son la utilidad de la ecografía, con y sin contraste enteral, en la detección de la recurrencia postoperatoria en pacientes sometidos a resección ileal o ileocecal, y en la utilidad de los contrastes vasculares en la diferenciación de las estenosis fibrosas de las estenosis inflamatorias. Castiglioni y col (7) nos ofrecieron un estudio que incluye a 63 pacientes operados, realizándose una ecografía un año después de la cirugía. Se considera que existe recurrencia de la enfermedad si el grosor parietal es mayor de 3 mm (recurrencia severa si es mayor de 5 mm). La graduación endoscópica de la severidad de las lesiones (patrón oro) se realiza según la clasificación de Rutgeerts (grados 3 y 4 corresponden a lesiones severas). 53 de los 63 pacientes presentan recurrencia endoscópica (23 severa). Cuando el diagnóstico ecográfico es de recurrencia leve, sólo el 27% están asintomáticos; por el contrario, únicamente un 13% con recurrencia ecográfica severa dejan de presentar síntomas. Por tanto, se puede concluir que la ecografía es precisa en la detección de la recurrencia severa, pero no en la recurrencia leve.

• **Radiología**

La resonancia magnética (en especial, la enterografía por resonancia) ha sido la técnica radiológica que mayor protagonismo ha cobrado en los últimos tiempos. Dado que se trata de una técnica no invasiva y no radiactiva, algunos autores la han considerado de gran interés para la evaluación del intestino delgado en los pacientes con enfermedad de Crohn. En el póster presentado por Mankowska-Wierzbicka (8) y colaboradores se evalúa, usando los hallazgos endoscópicos e histológicos como patrón oro, la precisión de la enterografía por RNM para detectar actividad inflamatoria en la enfermedad de Crohn. Se incluyen 130 pacientes (73 con EC conocida y 57 con sospecha de la enfermedad). Usa como criterios diagnósticos el grosor de la pared (>4 mm), el realce con contraste, la presencia de adenopatías, y la alteración de la grasa, se obtiene una precisión diagnóstica del

87.3%, una sensibilidad del 90.2% y una especificidad del 83.6% en el diagnóstico de enfermedad activa.

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Kok L, Otten CTM, Witterman BJM, et al. Use of a new calprotectin faecal rapid-test in combination with clinical predictors to distinguish between inflammatory and irritable bowel syndrome in primary care. *Gut* 2008; 57 (Suppl II) A 138.
2. Terheggen G, Lanyi B, Schanz S, et al. Safety, feasibility and tolerability of ileocolonoscopy in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008; 57 (Suppl II) A 144.
3. Greco S, Parente FF, Ardizzone SS, et al. Can bowel ultrasound determine disease activity and extension in patients with ulcerative colitis suffering from recurrence of intestinal symptoms? An endoscopic-controlled study. *Gut* 2008; 57 (Suppl II) A 136.
4. Stefanescu C, Zappa M, Cazals-Hatem D, et al. IS magnetic resonance imaging accurate to evaluate inflammation in small bowel Crohn's disease? Comparison with pathological analysis of surgical specimen. *Gut* 2008; 57 (Suppl II) A 143.
5. J.P. Gisbert, F. Bermejo, J.L. Pérez-Calle, et al. Faecal calprotectin and lactoferrin for the prediction of inflammatory bowel disease relapse. *JCC* 2009; 3 (1): S 26-27.
6. L. Márquez, B. Gonzalez, B. Gras, et al. Impact of capsule endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease. *JCC* 2009; 3 (1): S 35
7. F. Castiglione, A. Testa, F. Sabbatini, et al. Bowel sonography in predicting post-operative course of Crohn's disease. *JCC* 2009; 3 (1): S 11
8. D. Mankowska-Wierzbicka, K. Katulska, W. Paprzycki, et al. MR enterography an accurate tool in detection of inflammations activity in patients with Crohn's disease. *JCC* 2009; 3 (1):

**SELECCIÓN DE ABSTRACTS DE TRATAMIENTO**

**Alberto Fernández Villaverde**

Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital POVISA. Vigo

El número de comunicaciones presentadas en los diferentes congresos sobre tratamiento en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal es extraordinariamente elevado, como reflejo de la mayor disponibilidad de recursos terapéuticos y de una mayor experiencia acumulada en su utilización. Se han seleccionado las comunicaciones que consideramos de mayor interés agrupadas en dos grandes categorías: fármacos biológicos y tratamientos convencionales (esteroides, aminosalicilatos e inmunosupresores).

**1.- UEGW 2008. VIENA (AUSTRIA).**

**1.1.- Fármacos biológicos**

Uno de los aspectos que se consideran más importantes a la hora de utilizar un determinado tratamiento, es la durabilidad y el mantenimiento de su efecto a largo plazo, especialmente en las formas más graves de la enfermedad. En el caso concreto del uso de Adalimumab (ADA) en la Enfermedad de Crohn, es conocida su eficacia en el cierre de fístulas a 12 meses, de acuerdo con los resultados del estudio CHARM. Destacan los datos presentados de la eficacia tras 3 años de tratamiento con ADA en la enfermedad fistulosa en pacientes incluidos inicialmente en el estudio CHARM (1), donde se muestra el mantenimiento de la respuesta a largo plazo, con porcentajes mayores del 60% en relación a cierre de fístulas.

Un tema controvertido en el manejo de fármacos biológicos es el relativo a la suspensión del tratamiento una vez obtenida la respuesta terapéutica. El grupo GETAID presentó los resultados de un estudio prospectivo donde se abordaba esta cuestión (2): se incluyeron 115 pacientes que tras el tratamiento con Infliximab (IFX) e inmunosupresores durante más de un año, cumplían criterios de remisión estable, a los que se retiraba IFX. Tras un año de seguimiento, más de la mitad de estos pacientes no presentaron nuevos brotes de actividad. Este estudio sigue actualmente en

marcha, y se espera la presentación de nuevos resultados a más largo plazo y la identificación de factores de riesgo asociados a nuevos episodios de actividad.

**1.2.- Tratamientos convencionales**

La seguridad de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la EII es un tema que preocupa tanto a médicos como a pacientes. En este sentido, destacamos el trabajo de Lee y cols (3) sobre el bajo riesgo de hepatotoxicidad asociado al uso de azatioprina (AZA); sobre un total de 147 pacientes y durante un período de 24 meses, un 8% de ellos presentaron hipertransaminasemia, y solamente fue necesaria la suspensión del tratamiento en el 2% de los casos. Muy interesantemente, la mayoría de los aumentos de transaminasas se producían coincidiendo con los incrementos de dosis de AZA. También señalar la comunicación de Jang y cols (4), donde se demuestra la seguridad de 5-ASA a largo plazo en relación a la función renal, manteniendo estable los valores de aclaramiento de creatinina en un grupo de 100 pacientes seguidos a lo largo 2.6±2.5 años.

La piedra angular del brote moderado-grave de colitis ulcerosa siguen siendo actualmente los corticoesteroides, aunque las tasas de falta de respuesta alcanzan el 30-40% de los casos. Es fundamental, especialmente en las formas más graves, el identificar factores predictivos de respuesta precoz. Este aspecto ha sido valorado por el grupo del Hospital Universitario de Badalona (5) en un estudio prospectivo sobre 54 pacientes con brote moderado-grave de Colitis Ulcerosa, identificando en el estudio univariante variables clínicas muy sencillas, como son la cifra de PCR o albúmina, el índice de Truelove y la clasificación de Montreal, el número de deposiciones o la presencia de rectorragia, que permiten predecir la respuesta a esteroides al tercer día de tratamiento. Al realizar el estudio univariante, tanto PCR como la actividad según la clasificación de Montreal demostraron ser factores independientes de respuesta.

**2.- ECCO 2009. HAMBURGO (ALEMANIA)**

**2.1.- Fármacos biológicos**

El número de comunicaciones presentadas sobre tratamientos biológicos en el tratamiento de la EII fue

muy elevado, dificultando la selección de los más relevantes, si bien destacan en relación al uso de IFX los datos del estudio SONIC, y la presentación de datos de la eficacia de ADA a 3 años, en el contexto de la continuación del estudio CHARM.

El estudio SONIC (6) se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, y controlado frente a placebo, donde se compara, de manera prospectiva la eficacia y seguridad del uso de IFX, la combinación de IFX+AZA, y el uso de AZA en monoterapia en la inducción (y mantenerse libre de esteroides) en pacientes con enfermedad de Crohn moderada-grave. Se incluyeron 508 pacientes naive a inmunomoduladores y el análisis de los datos se realizó a la semana 26. No se encontraron diferencias en cuanto a la seguridad de las tres ramas de tratamiento, pero los pacientes que recibieron IFX+AZA o IFX en monoterapia presentaron una mayor tasa de remisión que aquellos que únicamente recibieron AZA (56%, 44% y 30% respectivamente), alcanzando significación estadística al comparar directamente el grupo IFX+AZA vs AZA en monoterapia. Los pacientes con cifras elevadas de PCR y lesiones endoscópicas más graves presentan un mayor beneficio del tratamiento con IFX (ya sea en monoterapia o combinado con AZA). Estos resultados parecen apoyar el uso de tratamiento combinado con fármacos biológicos e inmunosupresores para una mejor inducción de respuesta.

El ensayo clínico CHARM (Colombel JF, et al. *Gastroenterology* 2007;132:52-65) demostró la eficacia de ADA en la inducción y el mantenimiento de la remisión de la enfermedad de Crohn a 56 semanas. En el seno del congreso de la ECCO-2009 se presentaron 6 comunicaciones con los resultados de un estudio de extensión (ADHERE) a largo plazo (3 años) en los pacientes incluidos inicialmente en el estudio CHARM. Así, de 145 pacientes en remisión tras 56 semanas de tratamiento con ADA, el 83% de ellos se mantenía libre de actividad al completar 3 años de tratamiento (7). Los datos aportados mostraban también un mantenimiento de la respuesta tanto en lo relativo a calidad de vida en pacientes tanto con enfermedad fistulosa como luminal, sobre la reducción del número de hospitalizaciones o de la posibilidad de mantenerse libre de esteroides (P006, P008, P033, P038, P083).

## 2.2.- Tratamientos convencionales

Se han presentado varias comunicaciones en relación a la seguridad de los inmunosupresores; el trabajo prospectivo desarrollado por Al-Rifai y cols. de Manchester (8) nos señala que si bien la linfopenia asociada al tratamiento con AZA es frecuente, ésta no se asocia con un mayor riesgo de infecciones oportunistas, por lo que no recomiendan cambios terapéuticos ni el uso de antibióticos de manera profiláctica.

Los embarazos en pacientes con EII son una situación cada vez más frecuente en la práctica clínica habitual, lo que nos hace plantearnos dudas sobre la seguridad de los diferentes tratamientos durante la gestación. En relación al uso de tiopurinas, se presentaron los resultados de una gran serie de 215 gestaciones en pacientes con EII (9), de los cuales 86 recibieron tratamiento con tiopurinas y el resto recibieron otros tratamientos o no precisaron medicación durante el embarazo. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al número de abortos, partos prematuros, desarrollo de malformaciones o bajo peso en el nacimiento entre los diferentes grupos. Sí se identificó, en los tres grupos, una alta incidencia de prematuridad y de bajo peso al nacimiento, relacionada con la enfermedad de base. Una complicación de la EII a la que en ocasiones no se le dedica la suficiente atención en el tratamiento de los pacientes con EII es la aparición de anemia. En el póster presentado por Gisbert y cols (10), sobre 100 pacientes con EII y anemia ferropénica, la recuperación de la anemia tras tratamiento con hierro se asocia con un importante incremento en la calidad de vida. Además, en su formulación oral, el hierro es efectivo en la mayoría de los pacientes (89%) y bien tolerado, de tal manera que sólo se suspendió el tratamiento en el 5% de los pacientes. La formulación intravenosa, utilizada en pacientes más graves (Hb <10g/dL) o intolerantes al hierro oral, también presentó una elevada tasa de respuesta (77%) sin aparición de efectos secundarios.

## BIBLIOGRAFÍA

- Colombel J, Kamm MA, Schwartz DA, et al. Sustainable efficacy of adalimumab of fistula healing in patients with moderate to severe Crohn's disease treated with adalimumab for 3 years. *Gut* 2008;57 (Suppl II) A67
- Louis E, Vernier-Massouille, Grimaud J, et al. Infliximab discontinuation in Crohn's disease patients in stable remission on combined therapy with immunosuppressors: interim analysis of a prospective cohort study. *Gut* 2008;57 (Suppl II) A66
- Lee BJ, Hurley JJ, Turner J, et al. Elevated liver function test in azathioprine treated inflammatory bowel disease patients. *Gut* 2008;57 (Suppl II) A256
- Jang BI, Kim KO, Kim TM, et al. The effect of 5-aminosalicylic acid on renal function in patient with inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;57 (Suppl II) A253
- Mañosa M, Domenech E, Gordillo J, et al. Prospective study of early predictors of response to corticosteroids in moderate-to-severe acute flares of ulcerative colitis and validation in an independent cohort. *Gut* 2008;57 (Suppl II) A257
- Colombel JF, Rutgeerts P, Reinisch W, et al. SONIC: a randomized, double-blind, controlled trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *JCC* 2009;3 (1): S45-46
- Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Adalimumab maintains long-term remission in patients with moderately to severe active Crohn's disease through 3 years of therapy. *JCC* 2009;3 (1): S69-70
- Al-Rifai A, Psadad N, Shuttleworth E, et al. Azathioprine-associated lymphopenia in IBD –are our patients in danger? A prospective multicenter study. *JCC* 2009;3 (1): S51
- Coelho J, Beaugerie L, Colombel JF, et al. Pregnancy outcome in patients with inflammatory bowel disease treated with thiopurines: cohort from the Cesame study. *JCC* 2009;3 (1): S70
- Gisbert JP, Bermejo F, Pajares R, et al. Oral and intravenous iron treatment in inflammatory bowel disease: haematological response and quality of live improvement. *JCC* 2009;3 (1): S67

## TRABAJOS PRESENTADOS POR EIGA EN CONGRESOS

DDW 2009, Chicago

EIGA como grupo ha presentado dos posters:

### Influence of Environmental Factors in the Severity of Inflammatory Bowel Disease

Estudio epidemiológico realizado sobre 1226 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (56% enfermedad de Crohn y 44% colitis ulcerosa) en el que se evaluó si distintos factores epidemiológicos como sexo, historia familiar de EII, apendicectomía y tabaco influían en la gravedad de la enfermedad. Se diseñó un índice de gravedad basado en resecciones quirúrgicas, corticoddependencia, corticorresistencia y empleo de inmunosupresores y biológicos. Ninguno de los factores estudiados influía en la gravedad de las colitis ulcerosas. Solamente la apendicectomía parecía ser un factor pronóstico de gravedad de la enfermedad de Crohn ( $p < 0,01$ ), mientras que curiosamente el tabaco a pesar de su tendencia como predictor de gravedad no alcanzaba significación estadística.

### Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. Are They Associated with More Severe Disease?

Sobre esa misma cohorte de pacientes observamos que las manifestaciones extraintestinales en nuestra población eran más frecuentes en los pacientes con enfermedad de Crohn (23%) que en los de colitis ulcerosa (17%). Utilizando el previamente descrito índice de gravedad observamos que tanto en la enfermedad de Crohn ( $p < 0,001$ ) como en la colitis ulcerosa ( $p < 0,01$ ) los pacientes con manifestaciones extraintestinales desarrollaban una enfermedad más grave.



## COMITÉ EDITORIAL

---

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

## JUNTA DIRECTIVA

---

**Presidente:** Javier Castro Alvaríño  
**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:



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