

resultado de una inflamación progresiva y continua. Se ha demostrado que en el proceso de inflamación local de la pared intestinal, la activación de células inflamatorias producen citoquinas que pasan a la vía sistémica y pueden actuar como marcadores biológicos cuantitativos del grado de inflamación subclínica. Su detección en sangre, en fase presintomática, podría ser de utilidad para predecir la aparición de un brote de actividad.

Objetivos: Determinar el valor de las citoquinas sistémicas para predecir la recidiva de los pacientes con EII en remisión.

Pacientes y métodos: Se trata de un estudio prospectivo que incluye a 135 pacientes diagnosticados de EII en remisión clínica, de al menos, 3 meses de evolución. En el momento de la inclusión, se realizó una extracción de sangre venosa para la determinación, mediante un test de ELISA, de las siguientes citoquinas: TNF α , TNF α -R1 y R2, IL-1 β , IL-1R, IL-2, IL-R2, IL-6, IL-10 e IFN γ . Todos los pacientes se siguieron durante un año y fueron revisados cada 2 meses en consulta así como, si presentaban alguna sintomatología.

Resultados: 66 pacientes tenían una enfermedad de Crohn (EC) y 69, una colitis ulcerosa (CU). Treinta y nueve (30%) sufrieron una recidiva. Un 44% recibía tratamiento inmunomodulador en el momento de su inclusión. No se encontraron diferencias en la detección y concentración basal de las diferentes citoquinas entre los pacientes con EC y CU ni entre los pacientes sin tratamiento inmunomodulador y aquellos con consumo habitual de estos fármacos. La detección y concentración de las citoquinas no se asoció al riesgo de recidiva de la EII.

Conclusión: Las citoquinas sistémicas tienen un escaso valor para predecir la recidiva de la EII.

doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.097

¿QUÉ FACTORES INFLUYEN EN LA ADHESIÓN AL TRATAMIENTO EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL?

F. Bermejo^a, A. López-Sanromán^b, A. Algaba^a, J.A. Carneros^a, M.P. Valer^a, S. García-Garzón^a, I. Guerra^a, S. Sánchez-Prudencio^a, B. Piqueras^a, F. García-Durán^a, E. Tomás^a, J.C. Villa^a, J.L. Rodríguez-Agulló^a

^aServicio de Digestivo, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

^bServicio de Digestivo, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

Objetivos: La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) constituye una entidad clínica en la que existe un riesgo elevado de baja adhesión al tratamiento. Nuestros objetivos fueron conocer el grado de adhesión al tratamiento en una consulta monográfica para pacientes con EII, y estudiar qué factores influyen en la misma.

Métodos: Se incluyeron 107 pacientes consecutivos durante 3 meses. Previo consentimiento verbal, los pacientes rellenaron en otra sala una encuesta anónima con datos demográficos (edad, sexo, nivel de estudios, situación laboral, situación personal), datos referidos a la enfermedad (tipo de EII, año del diagnóstico, número de ingresos hospitalarios y de intervenciones quirúrgicas por su EII), datos referidos al tratamiento (medicación, dosis e intervalo de administración), declaración autoaplicada de adhesión (Sewitch MJ et al. Am J Gastroenterol 2003) y automedicación. El médico recogió en hoja aparte tratamiento prescrito e índice de actividad (Harvey-Bradshaw/Truelove).

Resultados: Edad media 41,3 \pm 11 años, 60% mujeres, años de evolución con EII 7,9 \pm 7. Padecían enfermedad de Crohn 64% (71% inactiva), colitis ulcerosa 36% (70% inactiva). El 66% tomaba aminosalicilatos, 51% inmunosupresores, 8% esteroides. El 66% de

enfermos había precisado por su EII algún ingreso hospitalario y el 17% alguna cirugía. Globalmente el 69% (IC95%: 60–77%) mostraba algún tipo de no-adhesión al tratamiento. El 66% (IC95%: 57–75%) reconocía algún grado de no-adhesión involuntaria: olvidaron alguna vez tomar la medicación (63%) y/o se descuidaron en cuanto a si debían tomarla (27%). El 16% (IC95%: 9–22%) reconocía algún grado de no-adhesión voluntaria: la habían dejado alguna vez por sentirse mejor (13%) y/o peor (6%) al tomarla. El 25% (IC95%: 17–33%) olvidaban al menos una toma a la semana (media 1,6 tomas olvidadas/semana, causa más frecuente: estar fuera de casa), más frecuentemente con mesalazina (30%) que con azatioprina (17%) (p = n.s.). En el análisis multivariante, los factores de riesgo de una peor adhesión fueron la dosificación de la medicación en 3 o más tomas al día (OR 3; IC95% 1,1–8,4; p = 0,03) y los pacientes poco informados sobre su EII (OR 4,9; IC95% 1,1–23,8; p = 0,04); por el contrario, la terapia con inmunomoduladores fue un factor predictivo de mejor adhesión (OR 0,29; IC95% 0,11–0,74; p = 0,01). La concordancia médico-paciente en la medicación administrada fue completa en 86%, en 10,3% hubo diferencias en la dosis y en 3,7% diferencias en la medicación. Un 9% de enfermos reconoció haberse automedicado en alguna ocasión debido a presentar brote.

Conclusiones: En nuestro medio, la adhesión al tratamiento en enfermos con EII es insuficiente. Los pacientes en tratamiento con inmunosupresores presentan una mejor adhesión al tratamiento. Debemos intentar optimizar la información que proporcionamos al paciente sobre su EII y administrar la medicación en una o dos tomas al día para conseguir mejorar el cumplimiento terapéutico.

doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.098

REMISIÓN SOSTENIDA AL AÑO, LIBRE DE CORTICOIDES, EN CU CORTICODEPENDIENTE MEDIANTE LEUCOCITOAFÉRESIS. IMPORTANCIA DE LA REMISIÓN ENDOSCÓPICA

J. Cabriada^a, N. Ibarгойen^a, A. Hernández^a, A. Castiella^b, J.A. Arévalo^a, A. Bernal^a

^aSo^o Ap Digestivo, Hospital Galdakao, Galdakao, Vizcaya

^bSc Ap. Digestivo, Hospital Mendaró, Guipúzcoa

Introducción: Se dispone de pocos datos sobre la duración de la respuesta de la leucocitoaféresis en CU, con vistas a establecer la necesidad o no de mantenimiento

Objetivo: Evaluar la eficacia al año de la leucocitoaféresis en CU corticodependiente y la importancia de la respuesta clínica y endoscópica inicial.

Material y métodos: Estudio prospectivo, abierto en 18 pacientes (12V/6M) con CU corticodependiente tratados con leucocitoaféresis. En 17, tras fracaso o intolerancia a inmunomoduladores tiopurínicos; en 2 tras fracaso a metotrexate y en 3 a infliximab. Se realizaron sesiones semanales de aféresis por vía periférica en 16 casos y central en 2. Cuatro pacientes se trataron con 10 sesiones, dos con 6 y doce con 5 sesiones. Se realizó una evaluación clínica, analítica y endoscópica (índice de la Clínica Mayo) al mes de la última aféresis, a los 6 y 12 meses. Se consideró remisión clínica un índice \leq 2 asociado a retirada completa de corticoides; respuesta el descenso \geq 3 puntos sobre el basal y remisión endoscópica un subíndice de 0 ó 1 sin corticoides. Se analizó la eficacia en todos los pacientes al año

Resultados: Remisión inicial: clínica 10 casos (55%) y endoscópica 9 (50%); objetivándose una significativa correlación entre remisión clínica y endoscópica ($r_s = 0,894$; $p < ,001$). A largo

plazo, dos casos con respuesta parcial inicial entraron en remisión tardía. Sobre 12 pacientes en remisión clínica, en 9 ésta se mantuvo al año sin necesidad de reintroducir corticoides sistémicos. En conjunto el tratamiento fracasó en el 33%; en un 17% hubo remisión y recidiva antes del año y en el 50% remisión clínica sostenida al año, libre de corticoides. Se objetivó una tendencia a la remisión sostenida al año caso de lograr la curación endoscópica inicial, dado que 8 de los 9 casos (89%) con remisión endoscópica inicial, mostraron remisión clínica al año ($p = 0,002$).

Conclusiones: 1) La leucocitoaféresis es una alternativa terapéutica en CU corticodependiente. En la mitad de los casos su eficacia se mantiene al año sin necesidad de reintroducir corticoides u otros tratamientos. 2) La respuesta parcial inicial se sigue de pobres resultados a largo plazo. 3) La remisión clínica completa y la curación endoscópica parecen importantes para lograr un respuesta duradera. 4) Son necesarios estudios que evalúen factores de respuesta duradera con vistas a seleccionar candidatos a tratamiento de mantenimiento.

doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.099

RESCATE CON MERCAPTOPURINA EN PACIENTES CON HEPATOTOXICIDAD POR AZATIOPRINA

F. Bermejo^a, A. López-Sanromán^b, A. Algaba^a, M. Van Domselaar^b, J.P. Gisbert^c, J.A. Carneros^a, E. Garrido^b, M.P. Valer^a, M. Rodríguez-Gandía^b, B. Piqueras^a

^aHospital Universitario de Fuenlabrada

^bHospital Universitario Ramón y Cajal

^cHospital Universitario de La Princesa, Madrid

Objetivo: Los inmunomoduladores tiopurínicos son medicamentos de amplio uso en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Entre sus efectos adversos, la toxicidad hepática aparece en aproximadamente el 3% de los pacientes y puede originar la retirada del tratamiento. La sustitución de azatioprina (AZA) por mercaptopurina (MP) en caso de toxicidad hepática ha sido sugerida por algunos autores, aunque sólo disponemos de datos sobre casos anecdóticos. La reacción no enzimática que convierte AZA en MP produce derivados imidazólicos que podrían ser parcialmente responsables de la hepatotoxicidad por AZA. Por ello, nuestro objetivo fue conocer la tolerancia a la administración de MP en pacientes que han precisado suspender el tratamiento con AZA por aparición de hepatotoxicidad.

Métodos: Estudio retrospectivo en 30 pacientes con EII (14 con enfermedad de Crohn, 16 con colitis ulcerosa) en los que por aparición de hepatotoxicidad fue preciso suspender la administración de AZA y tras la normalización de los parámetros hepáticos se administró MP a dosis de 1–1,5 mg/kg. Se descartaron otras causas de toxicidad hepática mediante estudio serológico.

Resultados: La edad media fue 50 ± 15 años; 63% varones; 20% fumadores. La indicación para la administración de tiopurínicos fue: 63,3% corticodependencia, 16,7% corticorrefractariedad tras ciclosporina/infliximab, 13,3% enfermedad fistulosa y 6,7% proflaxis postcirugía. La dosis media de AZA fue de $2,2 \pm 0,4$ mg/kg/día. El tiempo medio que llevaban los pacientes con AZA cuando apareció la toxicidad fue de 3 meses (rango 0,5–11 meses). Con respecto al tipo de toxicidad secundario a AZA, el 33% presentó citolisis predominante, el 40% colestasis y un 27% hepatotoxicidad mixta. El valor medio de GPT en los pacientes con citolisis predominante fue de 175 U/ml (normal < 40); los valores medios de GGT y fosfatasa alcalina en pacientes con colestasis predominante fueron de 194 U/l para fosfatasa alcalina (normal < 135) y 301 U/l para GGT (normal < 85). Con el fin de intentar normalizar las pruebas hepáticas en

el 40% de los pacientes se había reducido la dosis de AZA y en el 50% se había administrado N-acetilcisteína. El tiempo entre la aparición de la hepatotoxicidad y el cambio de AZA a MP fue de 2,5 meses (rango 0–11 meses). La dosis media de MP fue de $1,3 \pm 0,3$ mg/kg/día. El 86,7% (IC95%: 69–96%) de los pacientes toleró la administración de mercaptopurina sin reaparición de toxicidad hepática: 76,7% (IC95%: 57–90%) toleró dosis completas de MP y 10% (IC95%: 2–26%) toleró dosis inferiores. En el 13,3% (IC95%: 3–30%) restante se produjo nuevamente hepatotoxicidad (colestasis en 2 casos, mixta en 1) que apareció entre 1 y 3 meses tras el inicio del tratamiento con MP.

Conclusiones: La administración de MP es una excelente alternativa terapéutica en los pacientes con EII que presentan toxicidad hepática por AZA, antes de descartar definitivamente el uso de inmunomoduladores tiopurínicos.

doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.100

RESISTENCIA A LA APOPTOSIS EN LINFOCITOS T EN SANGRE PERIFÉRICA EN PACIENTES CON E. DE CROHN (EC)

B. Beltrán, I. Moret, M. Iborra, G. Bastida, F. Rausell, J. Ponce, P. Nos

M. Digestiva, H. La Fe, Ciberehd

En la EC existe una resistencia a la apoptosis en lamina propia intestinal, no existen estudios homogéneos en células mononucleares en sangre periférica.

Objetivo: Estudiar la susceptibilidad a la apoptosis de los linfocitos no activados de sangre periférica de pacientes EC, después de activar la células *in vitro* y añadirles un estímulo apoptótico externo (anticuerpo (Ac) agonista Fas).

Métodos: Se obtuvo sangre heparinizada de sujetos control ($n = 11$) y de EC al debut y sin medicación ($n = 8$). Los pacientes fueron diagnosticados siguiendo los criterios Leonard-Jones y la actividad según el Harvey-Bradshaw. Los linfocitos fueron aislados mediante centrifugación en gradiente con Histopaque[®], seguido de una purificación en negativo de los linfocitos T no activados (Depletion Dynabeads[®]). Las células así aisladas, fueron cultivadas durante 5 días en presencia (o ausencia) de Ac CD3 unido a la placa y Ac CD28 diluido en medio X Vivo-15 (Lonza). Transcurrido este tiempo necesario para activar las células, se añadió Ac Fas (1 µg/ml) y transcurridas las incubaciones de 5 y 24h, se detectó la apoptosis mediante citometría de flujo (Annexin-V).

Resultados: La activación de los linfocitos T mediada por la exposición a los Ac CD3/CD28 resultó en un incremento de la apoptosis, tanto en los controles ($52,37 \pm 5,2$) como en la EC ($36,54 \pm 3,9$) $p = 0,052$. Al añadir el Ac Fas, se incrementó el porcentaje de células apoptóticas (controles $66,09 \pm 3,2$ vs EC $53,37 \pm 6,2$); pero fue necesaria una exposición de 24h para que este efecto fuera significativo: controles $69,05 \pm 3,7$ vs EC $53,35 \pm 5,6$ ($p = 0,033$).

Conclusiones: La resistencia a la apoptosis, puede ser una característica que presenten los linfocitos T de sangre periférica antes de alcanzar la mucosa intestinal. Esta alteración intrínseca en la capacidad apoptótica ayuda a clarificar la relación entre, respuesta inmune innata y adquirida en la EC y la fisiopatología de la enfermedad.

doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.101