

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 μ g/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