

# Papel de los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) y anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) en la enfermedad inflamatoria intestinal

J.P. Gisbert<sup>a</sup>, F. Gomollón<sup>b</sup>, J. Maté<sup>a</sup> y J.M. Pajares<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de la Princesa. Madrid. <sup>b</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Miguel Servet. Zaragoza. España.

## INTRODUCCIÓN

No existe ningún síntoma ni signo patognomónico de las denominadas enfermedades inflamatorias intestinales crónicas (EIIC) –enfermedad de Crohn (EC) y colitis ulcerosa (CU) fundamentalmente–, de modo que para llegar a su diagnóstico se precisa la combinación de una serie de datos clínicos, radiológicos, endoscópicos e histológicos sugestivos, al tiempo que se descartan otras enfermedades que pueden cursar con una clínica similar. Por otra parte, cuando afectan al colon puede ser especialmente difícil distinguir entre ambas enfermedades, por lo que aproximadamente el 10% de los casos son calificados como colitis indeterminada.

En la EIIC se han descrito una serie de alteraciones inmunitarias, tanto sistémicas como localizadas en el propio tracto intestinal. Los cambios de la inmunidad humoral incluyen, entre otros, la presencia en suero de dos tipos de anticuerpos: los anticitoplasma de los neutrófilos (ANCA) y los anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA). Los primeros constituyen un grupo heterogéneo de anticuerpos, fundamentalmente de isotipo IgG, que reaccionan frente a determinantes antigenicos localizados en los gránulos primarios de los neutrófilos y se detectan más frecuentemente en los pacientes con CU<sup>1</sup>. Los ASCA, por su parte, pueden ser de tipo IgG o IgA, identificándose predominantemente en los pacientes con EC.

La detección de ANCA se lleva a cabo fundamentalmente por dos técnicas inmunitarias: la inmunofluorescencia indirecta<sup>2</sup> y el enzimoinmunoanálisis (ELISA)<sup>3</sup>. La primera constituye la técnica más ampliamente empleada y con ella se ha descrito la existencia de dos patrones bien diferenciados de inmunofluorescencia: un patrón citoplás-

mático (cANCA), en el que se produce una tinción granular del citoplasma, y un patrón perinuclear (pANCA), en el que la tinción es periférica o difusa del núcleo<sup>1</sup>; así, a diferencia de los ANCA de la enfermedad de Wegener, en la que los anticuerpos se dirigen frente a los gránulos citoplasmáticos, los ANCA de los pacientes con CU muestran un patrón característico de tinción perinuclear (pANCA). Entre las ventajas del ELISA, por otra parte, destaca su mayor rapidez de realización y la capacidad de demostrar diversas especificidades antigenicas ante un mismo patrón de inmunofluorescencia<sup>1</sup>. No obstante, el hecho de que no se haya identificado todavía con precisión el antígeno frente al que va dirigida la respuesta inmunitaria supone una limitación de esta técnica. Aunque son los anticuerpos ANCA de tipo IgG los que se detectan de forma habitual, algunos autores han determinado, excepcionalmente, los de tipo IgA<sup>4-6</sup>. Con respecto a los ASCA, como se ha mencionado con anterioridad, pueden ser de tipo IgG o IgA; aunque inicialmente se describió que la variante de anticuerpo IgA poseía una mayor especificidad para el diagnóstico de EC<sup>7-9</sup>, algunos estudios más recientes no han podido confirmar esta observación<sup>10,11</sup>.

No existe evidencia científica que sugiera la hipótesis de que los ANCA o los ASCA desempeñan un papel patogénico «directo» en el desarrollo de la CU o la EC, respectivamente<sup>12</sup>; más bien, su presencia parece reflejar una alteración en la regulación inmunitaria que subyace en la EIIC, originada por la exposición a un antígeno en sujetos genéticamente predisuestos<sup>12</sup>.

En la EIIC, como en cualquier otra enfermedad, los marcadores serológicos podrían tener diferentes utilidades, pudiéndose emplear, teóricamente, para diagnosticar el proceso en cuestión, estratificar la enfermedad en diferentes subtipos, estimar la evolución o el pronóstico y predecir la respuesta al tratamiento. La verdadera utilidad de los ANCA y los ASCA en el caso particular de la EIIC constituye un tema notablemente controvertido. Así, mientras algunos investigadores consideran que estos

Correspondencia: Dr. J.P. Gisbert.  
 Playa de Mojácar, 29. Urb. Bonanza.  
 28669 Boadilla del Monte (Madrid). España.  
 Correo electrónico: gisbert@meditex.es

Recibido el 28-8-2002; aceptado para su publicación el 23-10-2002.

marcadores serológicos pueden clasificarse como métodos diagnósticos de primera elección (o al menos como considerablemente útiles) en los pacientes con clínica sugerente de EIIC<sup>13-15</sup>, otros autores concluyen que, en la actualidad, deben reservarse para estudios de investigación<sup>16-19</sup>.

Por ello, nuestro objetivo ha sido revisar sistemática y críticamente el papel que estos anticuerpos desempeñan en la EIIC. A este respecto, inicialmente se analizará la prevalencia de ANCA en la CU y de ASCA en la EC, pero sin olvidar revisar también la «cruz de la moneda», esto es, la frecuencia con que dichos anticuerpos se identifican en la otra variante de EIIC (ANCA en EC y ASCA en CU). En segundo lugar, se revisará el valor diagnóstico de estos marcadores serológicos, tanto para la detección de EC y CU entre los pacientes con sospecha de EIIC como en aquellos con colitis indeterminada. En tercer lugar, se evaluará si realmente puede establecerse una correlación entre la positividad de ANCA/ASCA y una serie de variables clínicas, como la actividad de la enfermedad, la extensión anatómica de la misma, las manifestaciones fenotípicas o la susceptibilidad genética de sufrir una EIIC. Además, se revisará si estos anticuerpos son útiles para estimar el pronóstico o la respuesta al tratamiento. Por último, se revisarán algunos aspectos posquirúrgicos, como la evolución de los títulos de ANCA/ASCA tras la resección quirúrgica intestinal o la existencia de una relación entre pANCA y el riesgo de desarrollar *reservoiritis* tras la cirugía de la CU. Todos los aspectos mencionados se abordarán desde una perspectiva eminentemente práctica, con la intención de que las conclusiones que de su análisis se deriven sean lo más útiles posible para el clínico que diagnostica y trata a los pacientes con EIIC.

Para llevar a cabo esta revisión se realizó una búsqueda bibliográfica en Internet hasta junio de 2002 empleando los motores de búsqueda Pubmed y Embase. Se utilizaron los siguientes descriptores o palabras clave (en todos los campos de búsqueda): («Crohn's disease» OR «ulcerative colitis» OR «inflammatory bowel disease» AND ANCA OR ASCA OR «anti-neutrophil cytoplasmic antibodies» OR «antineutrophil cytoplasmic antibodies» OR «anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies» o «antiSaccharomyces cerevisiae antibodies»). Asimismo, se revisaron las referencias bibliográficas incluidas en las revisiones identificadas sobre el tema, así como la bibliografía utilizada en los artículos incluidos. Se tuvieron en consideración los artículos publicados en cualquier idioma. Se seleccionaron y revisaron con especial detalle aquellos estudios que aportaban datos sobre la prevalencia de estos anticuerpos en la EIIC, su valor diagnóstico en esta entidad o su correlación con cualquier variable clínica (como actividad, extensión anatómica, manifestaciones fenotípicas, susceptibilidad genética, pronóstico o respuesta al tratamiento).

## PREVALENCIA DE pANCA Y DE ASCA EN LA EIIC

En la tabla I se resumen los estudios identificados que evalúan la prevalencia de pANCA en pacientes con CU<sup>5,20-65</sup>. A partir de los 51 estudios resumidos en dicha

**TABLA I. Estudios que evalúan la prevalencia de anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (pANCA) en pacientes con colitis ulcerosa**

Autor (referencia)	N.º de pacientes	Pacientes pANCA+ (%)
Rump et al <sup>20</sup>	34	59
Schlenker et al <sup>21</sup>	41	32
Seibold et al <sup>22</sup>	46	83
Rump et al <sup>23</sup>	64	58
Proujansky et al <sup>24</sup>	41	66
Dalekos et al <sup>25</sup>	80	30
Oudkerk Pool et al <sup>26</sup>	120	79
Reumaux et al <sup>27</sup>	70	49
Sung et al <sup>28</sup>	19	31
Rump et al <sup>29</sup>	64	58
Lamproye et al <sup>30</sup>	25	61
Mulder et al <sup>31</sup>	67	51
Broekroelofs et al <sup>32</sup>	67	49
Vecchi et al <sup>33</sup>	102	45
Patel et al <sup>34</sup>	101	70
Kim et al <sup>35</sup>	24	83
Castellino et al <sup>35</sup>	108	40
Kaneko et al <sup>36</sup>	23	39
Hertervig et al <sup>36</sup>	155	50
Lee et al <sup>34</sup>	168	45
Bansi et al <sup>37</sup>	99	42
Papo et al <sup>38</sup>	55	64
Esteve et al <sup>39</sup>	54	55
Muller-Ladner et al <sup>5</sup>	62	74
Andreani et al <sup>40</sup>	42	71
Freeman et al <sup>40</sup>	247	66
Gigase et al <sup>41</sup>	29	56
Olives et al <sup>42</sup>	33	67
Abad et al <sup>43</sup>	52	73
García-Herola et al <sup>44</sup>	78	46
Quinton et al <sup>45</sup>	101	66
Kull et al <sup>46</sup>	59	49
Sediva et al <sup>47</sup>	15	33
Folwaczny et al <sup>48</sup>	61	46
Satsangi et al <sup>49</sup>	120	64
Papo et al <sup>50</sup>	75	65
Vecchi et al <sup>51</sup>	40	60
Hoffenberg et al <sup>52</sup>	25	80
Roozendaal et al <sup>53</sup>	96	58
Taddei et al <sup>54</sup>	95	64
Sugi et al <sup>55</sup>	52	63
Reumaux et al <sup>56</sup>	39	59
Lombardi et al <sup>57</sup>	279	30
Peeters et al <sup>58</sup>	147	50
Malickova et al <sup>59</sup>	26	46
Koutroubakis et al <sup>60</sup>	97	67
Vermeire et al <sup>61</sup>	99	58
Fleshner et al <sup>62</sup>	95	63
Osangthamont et al <sup>63</sup>	33	39
Lecis et al <sup>64</sup>	32	50
Bartunkova et al <sup>65</sup>	23	75

Prevalencia media (ponderada): 55% (IC del 95%, 53-57).

tabla, que incluyen un total de 3.779 pacientes, se ha calculado una media (ponderada) del 55% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 53-57). Cabe destacar que los resultados oscilan ampliamente según los diversos autores, desde el 30 hasta el 83%. Estos datos coinciden con los de una reciente y excelente revisión del tema, donde se constata cómo la positividad de los pANCA en la CU varía notablemente según los estudios, si bien en la mayoría de éstos la prevalencia se sitúa entre el 45 y el 80%. Dos limitaciones importantes de la determinación de pANCA en la CU pueden ya deducirse a partir de estos datos: en primer lugar, su prevalencia media, aunque superior al 50%, es relativamente baja, muy lejos de la elevada prevalencia –casi del 100%– de algunos marcadores sero-

**TABLA II. Estudios que evalúan la prevalencia de anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (pANCA) en pacientes con enfermedad de Crohn**

Autor (referencia)	N.º de pacientes	Pacientes pANCA+ (%)
Rump et al <sup>20</sup>	30	3
Schlenker et al <sup>21</sup>	42	12
Seibold et al <sup>22</sup>	80	25
Rump et al <sup>23</sup>	44	2
Proujansky et al <sup>24</sup>	27	19
Oudkerk Pool et al <sup>26</sup>	105	13
Rump et al <sup>29</sup>	44	2
Mulder et al <sup>31</sup>	35	40
Sung et al <sup>28</sup>	12	25
Lamproye et al <sup>30</sup>	94	17
Broekroelofs et al <sup>32</sup>	35	40
Vecchi et al <sup>33</sup>	48	5
Castellino et al <sup>35</sup>	92	12
Kaneko et al <sup>36</sup>	27	10
Hertervig et al <sup>36</sup>	128	24
Bansi et al <sup>37</sup>	42	5
Ehrmann et al <sup>66</sup>	32	32
Papo et al <sup>38</sup>	25	12
Andreani et al <sup>40</sup>	48	33
Freeman et al <sup>40</sup>	253	12
Abad et al <sup>43</sup>	37	17
Gigase et al <sup>41</sup>	34	7
Olives et al <sup>42</sup>	64	57
Papo et al <sup>50</sup>	41	12
García-Herola et al <sup>44</sup>	48	18
Quinton et al <sup>45</sup>	100	15
Kull et al <sup>46</sup>	17	24
Satsangi et al <sup>49</sup>	116	19
Hoffenberg et al <sup>52</sup>	20	40
Roozendaal et al <sup>53</sup>	112	21
Taddei et al <sup>54</sup>	63	17
Sugi et al <sup>55</sup>	43	72
Vasilaukas et al <sup>67</sup>	156	23
Lombardi et al <sup>57</sup>	110	9
Peeters et al <sup>58</sup>	407	6
Koutroubakis et al <sup>60</sup>	56	16
Lecis et al <sup>64</sup>	23	20
Bartunkova et al <sup>65</sup>	21	24

Prevalencia media (ponderada): 17% (IC del 95%, 16-18).

lógicos descrita en otras enfermedades; y, en segundo lugar, la notable variabilidad entre la prevalencia de positividad de pANCA de los diversos estudios limita también el valor de este marcador. Otro problema de los pANCA es que se encuentran también presentes en un porcentaje considerable de pacientes con EC, y no sólo de CU; así, a partir de los estudios incluidos en la tabla II se calcula una prevalencia media de pANCA en la EC del 17% (IC del 95%, 16-18), una cifra nada despreciable<sup>20-24,26,28-33,35-38,40-46,49,50,52-55,57,58,60,64-67</sup>.

En la tabla III se resumen los 21 estudios que evalúan la presencia de ASCA en la EC, incluyendo un total de 2.191 pacientes, con una prevalencia media del 56% (IC del 95%, 54-58), cifra muy similar a la descrita previamente para los pANCA en la CU, también con una notable variabilidad entre los diversos estudios (con porcentajes que oscilan entre el 33 y el 76%)<sup>7,11,15,45,52,58-61,64,65,67-73</sup>. Por tanto, a semejanza de lo que ocurría con los pANCA en la CU, la prevalencia de ASCA en la EC no alcanza una cifra todo lo elevada que sería deseable y, además, los resultados tan variables limitan considerablemente la extrapolación y la comparación de los resultados obtenidos por los diversos autores. Un último inconveniente de los ASCA –de nuevo en coincidencia con los pANCA– es

**TABLA III. Estudios que evalúan la prevalencia de anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) en pacientes con enfermedad de Crohn**

Autor (referencia)	N.º de pacientes	Pacientes ASCA+ (%)
Barnes et al <sup>7</sup>	40	63
Quinton et al <sup>45</sup>	100	61
Sendif et al <sup>68</sup>	51	69
Hoffenberg et al <sup>52</sup>	20	60
Darroch et al <sup>69</sup>	51	33
Sutton et al <sup>11</sup>	349	52
Vasilaukas et al <sup>67</sup>	156	56
Annesse et al <sup>70</sup>	154	43
Malickova et al <sup>59</sup>	38	76
Peeters et al <sup>58</sup>	407	60
Koutroubakis et al <sup>60</sup>	56	39
Vermeire et al <sup>61</sup>	112	63
Vermeire et al <sup>71*</sup>	100	61
Vermeire et al <sup>71*</sup>	100	41
Vermeire et al <sup>71*</sup>	100	45
Vermeire et al <sup>71*</sup>	100	76
Seibold et al <sup>72</sup>	71	68
Bernstein et al <sup>73</sup>	51	53
Conrad et al <sup>15</sup>	82	50
Lecis et al <sup>64</sup>	32	61
Bartunkova et al <sup>65</sup>	21	76

\*Diferentes técnicas (laboratorios) para la detección de ASCA. En caso de determinarse anticuerpos de tipo IgA e IgG, se consideró ASCA positivo cuando se detectaba cualquiera de ellos.

Prevalencia media (ponderada): 56% (IC del 95%, 54-58).

**TABLA IV. Estudios que evalúan la prevalencia de anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) en pacientes con colitis ulcerosa**

Autor (referencia)	N.º de pacientes	Pacientes ASCA+ (%)
Barnes et al <sup>7</sup>	27	15
Quinton et al <sup>45</sup>	101	12
Hoffenberg et al <sup>52</sup>	25	12
Darroch et al <sup>69</sup>	41	12
Peeters et al <sup>58</sup>	147	14
Koutroubakis et al <sup>60</sup>	97	11
Annesse et al <sup>70</sup>	181	18
Seibold et al <sup>72</sup>	25	0
Lecis et al <sup>64</sup>	32	16
Bartunkova et al <sup>65</sup>	23	17

Prevalencia media (ponderada): 14% (IC del 95%, 11-16).

que se encuentran también presentes en un porcentaje significativo de pacientes con CU, con un valor medio del 14% (IC del 95%, 11-16) (tabla IV)<sup>7,45,52,58,60,64,65,69,70,72</sup>.

#### UTILIDAD DE LOS pANCA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA CU

Para que un método sea útil en la detección de una determinada enfermedad debe disponer de una elevada exactitud diagnóstica. Entre los parámetros que evalúan esta propiedad destacan, como los más conocidos, la sensibilidad (la probabilidad de que la prueba diagnóstica sea positiva entre aquellos pacientes que sufren la enfermedad) y la especificidad (la probabilidad de que la prueba diagnóstica sea negativa entre aquellos pacientes que no padecen la enfermedad). La utilidad de la determinación de los pANCA para diferenciar entre los pacientes con CU y los controles sanos, aunque ha sido evaluada por algún autor<sup>58</sup>, carece de interés en la práctica clínica. Mucho

**TABLA V. Estudios que evalúan la exactitud de los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (pANCA) para el diagnóstico de colitis ulcerosa entre los pacientes con síndrome diarreico**

Autor (referencia)	N.º de pacientes	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Oudkerk Pool et al <sup>26</sup>	273	75	88
Vecchi et al <sup>33</sup>	190	45	98
Ruemmele et al <sup>10</sup>	35	89	78
Liu et al <sup>74</sup>	101	38	100
Osangthamnont et al <sup>63</sup>	48	39	97

Sensibilidad media (ponderada): 58% (IC del 95%, 55-62). Especificidad media (ponderada): 93% (IC del 95%, 91-95).

más interesantes para el clínico son los estudios que evalúan la exactitud de los pANCA para el diagnóstico de la CU entre los pacientes con clínica compatible (p, ej., síndrome diarreico). Así, a partir de los datos resumidos en la tabla V se concluye que en esta situación los pANCA disponen de una sensibilidad subóptima, con un valor medio del 58% (IC del 95%, 55-62), si bien las cifras oscilan considerablemente, entre el 38 y el 89%. Sin embargo, la especificidad de los pANCA para el diagnóstico de la CU es considerablemente elevada (media del 93%; IC del 95%, 91-95); dicho de otro modo, existe una escasa probabilidad de obtener un resultado falso positivo con los pANCA cuando éstos se emplean con la intención de diagnosticar pacientes con CU de entre aquellos que presentan una clínica sugerente o compatible. Aunque tampoco aquí existe homogeneidad entre los diversos estudios, al describir éstos las cifras de especificidad que oscilan entre el 78 y el 100%, los resultados son, en cualquier caso, alentadores. Otros estudios han evaluado la fiabilidad de los pANCA para el diagnóstico de CU frente al de EC en pacientes con EIIC documentada (y ya clasificada previamente como CU o EC) (tabla VI)<sup>14,24,33,37,42,44,45,50,52,60,75,76</sup>. De nuevo, la sensibilidad es subóptima (50%; IC del 95%, 48-52), mientras que la especificidad alcanza valores relativamente elevados, del 85% (83-86). Por último, algunos estudios han encontrado una correlación entre los títulos de pANCA, evaluados cuantitativamente mediante inmunofluorescencia indirecta, y el diagnóstico de CU (en contraposición al de EC)<sup>22,32,77-79</sup>.

## UTILIDAD DE LOS ASCA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA EC

Unos pocos estudios han valorado la utilidad de los ASCA para diferenciar entre pacientes con EC y controles sanos (tabla VII)<sup>15,45,58,76</sup>, demostrando una escasa sensibilidad (58%; IC del 95%, 55-61) pero una elevada especificidad (91%; IC del 95%, 89-93). Más relevantes clínicamente son los estudios que han evaluado la fiabilidad de los ASCA para el diagnóstico de EC frente al de CU en pacientes con EIIC previamente diagnosticada y clasificada como una de estas dos entidades (tabla VIII)<sup>14,45,52,60,71,73</sup>. Así, en esta situación clínica la sensibilidad es, una vez más, deficiente (53%; IC del 95%,

**TABLA VI. Estudios que evalúan la exactitud de los anticuerpos anticitoplasma de los neutrófilos (pANCA) para el diagnóstico de colitis ulcerosa (frente a la enfermedad de Crohn) entre los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica**

Autor (referencia)	N.º de pacientes	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Proujansky et al <sup>24</sup>	68	66	84
Vecchi et al <sup>33</sup>	150	45	95
Oudkerk et al <sup>75</sup>	130	61	79
Bansi et al <sup>37</sup>	140	42	98
Sendid et al <sup>76</sup>	96	64	77
Olives et al <sup>42</sup>	107	73	81
García-Herola et al <sup>44</sup>	126	46	81
Quinton et al <sup>45</sup>	201	65	85
Papo et al <sup>50</sup>	116	65	88
Hoffenberg et al <sup>52</sup>	45	60	65
Koutroubakis et al <sup>60</sup>	97	67	84
Sandborn et al <sup>14*</sup>	162	63	75
Sandborn et al <sup>14*</sup>	162	39	78
Sandborn et al <sup>14*</sup>	162	31	86
Sandborn et al <sup>14*</sup>	162	48	81
Sandborn et al <sup>14*</sup>	162	0	100

\*Diferentes técnicas (laboratorios) para la detección de pANCA. Sensibilidad media (ponderada): 50% (IC del 95%, 48-52). Especificidad media (ponderada): 85% (IC del 95%, 83-86).

**TABLA VII. Estudios que evalúan la exactitud diagnóstica de los anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) para el diagnóstico de enfermedad de Crohn en comparación con controles sanos**

Autor (referencia)	N.º de pacientes	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Sendid et al <sup>76</sup>	96	71	89
Quinton et al <sup>45</sup>	263	61	88
Peeters et al <sup>58*</sup>	554	60	91
Conrad et al <sup>15</sup>	362	50	94

\*ASCA+ y pANCA-. Sensibilidad media (ponderada): 58% (IC del 95%, 55-61). Especificidad media (ponderada): 91% (IC del 95%, 89-93).

**TABLA VIII. Estudios que evalúan la exactitud diagnóstica de los anticuerpos anti-Saccharomyces cerevisiae (ASCA) para el diagnóstico de enfermedad de Crohn (frente a la colitis ulcerosa) entre los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal crónica**

Autor (referencia)	N.º de pacientes	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Quinton et al <sup>45</sup>	201	61	88
Hoffenberg et al <sup>52</sup>	45	60	88
Bernstein et al <sup>73</sup>	83	53	100
Koutroubakis et al <sup>60</sup>	56	39	89
Sandborn et al <sup>14a</sup>	162	44	87
Sandborn et al <sup>14a</sup>	162	39	87
Vermeire et al <sup>71b</sup>	200	61	93
Vermeire et al <sup>71b</sup>	200	41	98
Vermeire et al <sup>71b</sup>	200	45	95
Vermeire et al <sup>71b</sup>	200	76	86

\*Diferentes técnicas (laboratorios) para la detección de ASCA. <sup>b</sup>Idem. Sensibilidad media (ponderada): 53% (IC del 95%, 50-55). Especificidad media (ponderada): 91% (IC del 95%, 90-92).

50-55), mientras que la especificidad vuelve a ser elevada (91%; IC del 95%, 90-92).

Aunque, como se ha mencionado con anterioridad, la especificidad de los ASCA para el diagnóstico de EC es considerablemente elevada, no es del 100%. En este sentido, por ejemplo, diversos estudios han demostrado la

presencia de ASCA en pacientes con enfermedad celíaca<sup>15,69,73</sup>, lo que supone una importante limitación, ya que la EC y esta última enfermedad comparten numerosas manifestaciones clínicas, mientras que el diagnóstico diferencial entre ambas es relevante desde el punto de vista clínico, ya que difieren radicalmente en su tratamiento<sup>80</sup>. No obstante, otros autores han observado que esta superposición diagnóstica de los ASCA se refiere únicamente a la variedad de anticuerpos IgG, mientras que al considerar los de tipo IgA se incrementa sustancialmente la especificidad para el diagnóstico de EC<sup>7,8</sup>. Por último, se ha descrito que tras la instauración de una dieta exenta de gluten en los pacientes con enfermedad celíaca los títulos de ASCA disminuyen de forma progresiva hasta hacerse finalmente indetectables<sup>15</sup>, lo que facilitaría de modo considerable el proceso diagnóstico.

### CONSIDERACIONES COMUNES SOBRE LA UTILIDAD DE LOS pANCA Y ASCA EN EL DIAGNÓSTICO DE LA EIIC

Como se ha revisado previamente, la determinación de pANCA y ASCA tiene una escasa sensibilidad para el diagnóstico de CU y EC, respectivamente. Otra forma de cuantificar la utilidad diagnóstica de un test consiste en expresar los resultados como *likelihood ratios*, o cocientes de probabilidades, que nos indican cuántas veces es más probable que el paciente sufra la enfermedad en comparación con la posibilidad de no sufrirla cuando tiene un test positivo (en el caso del cociente de probabilidades positivo); así, se ha calculado que esta cifra es de tan sólo 5 para el diagnóstico de la EIIC (en comparación con otros procesos que cursan con clínica semejante) en los pacientes que tienen pANCA o ASCA positivos<sup>12</sup>; recordemos que sólo cuando dicho valor es mayor de 10 nos indica cambios importantes desde la probabilidad pretest –la prevalencia de la enfermedad en la población en la que se realiza la prueba diagnóstica– y la probabilidad postest –aquella que estimamos una vez que conocemos el resultado de la prueba diagnóstica.

Algunos estudios han demostrado que la determinación simultánea de ambos marcadores serológicos tiene una mayor utilidad para diferenciar entre EC y CU<sup>14</sup>. Así, se ha observado que, entre los pacientes con EIIC, la combinación de positividad de pANCA y negatividad de ASCA se asocia a un valor predictivo positivo de padecer una CU de aproximadamente el 90%<sup>10,45,52,58,64,65,81</sup>. En el extremo opuesto del espectro, la demostración de ASCA positivos y pANCA negativos posee un valor predictivo positivo para el diagnóstico de EC también muy elevado, por encima del 90%<sup>45,58,64,65,81</sup>. No obstante, también existen estudios en los que no se ha logrado demostrar este beneficio de la estrategia combinada<sup>52,60</sup>. Se ha calculado que el cociente de probabilidades positivo es de aproximadamente 20 para el diagnóstico de CU (en contraposición al de EC) en los pacientes que tienen una combinación de pANCA positivos y ASCA negativos<sup>12,82</sup> (recordemos que era a partir de 10 cuando los valores de

este índice suministraban una información importante). Por su parte, la cifra correspondiente para la EC y la combinación inversa de marcadores serológicos asciende a 16<sup>12,82</sup>. Una de las principales ventajas de los cocientes de probabilidades es la capacidad de estimar diferentes probabilidades postest en función de diversas probabilidades pretest –esto es, diferentes prevalencias de la enfermedad-. Así, por ejemplo, si la prevalencia de EC entre los pacientes con síntomas de EIIC en nuestro medio es de aproximadamente el 50%, una combinación de anticuerpos ASCA positivos y pANCA negativos (con un cociente de probabilidades positivo de 16, como se ha mencionado previamente) nos indicará que existe una probabilidad elevada (del 95%)<sup>83</sup> de que el paciente sufra una EC. Es preciso destacar, no obstante, que el cociente de probabilidades negativo alcanza un valor limitado, e indica que la información que nos aporta un resultado negativo de este tipo de test combinado pANCA/ASCA es considerablemente menor.

### VALOR DIAGNÓSTICO DE LOS pANCA Y ASCA EN LOS PACIENTES CON COLITIS INDETERMINADA

Las colitis indeterminadas, aquellas que no pueden etiquetarse de EC o de CU tras un detallado estudio clínico, endoscópico e histológico, representan aproximadamente el 10% de los casos de EIIC<sup>84</sup>. Cuando la EIIC se limita exclusivamente al colon es cuando realmente pueden surgir problemas de diferenciación entre ambas entidades y es, por tanto, especialmente interesante disponer de métodos que nos permitan un diagnóstico preciso. La posible utilidad de la determinación de pANCA y ASCA en las colitis indeterminadas había sido evaluada, hasta muy recientemente, sólo en unos pocos pacientes y de forma retrospectiva<sup>10,16,58,85</sup>. En el año 2002, Joossens et al<sup>86</sup> estudiaron la utilidad de estos marcadores serológicos en 97 pacientes con colitis indeterminada y, lo que es más importante, llevaron a cabo un seguimiento prospectivo de los mismos; esto permitió establecer un diagnóstico final (definitivo) en 31 de los pacientes, en los cuales el patrón pANCA+/ASCA- se correlacionó con el diagnóstico de CU en el 64% de los casos, mientras que el patrón inverso (pANCA-/ASCA+) fue concordante con el diagnóstico de EC en un 80%<sup>86</sup>. Un hallazgo interesante de este estudio es que aproximadamente la mitad de los pacientes con colitis indeterminada no demostraron positividad para ninguno de los dos marcadores serológicos y la mayoría de éstos permanecieron clasificados de colitis indeterminada tras el período de seguimiento, reflejando, quizás, que dicho diagnóstico representa en realidad una entidad clínico-serológica de EIIC diferente de la CU y la EC<sup>86</sup>. Esta última observación puede tener importancia pronóstica, ya que se ha descrito que el curso clínico de la colitis indeterminada es más adverso que el de la CU, especialmente en lo que se refiere a la necesidad de tratamiento quirúrgico<sup>86</sup>.

Por una parte, se podría argumentar que el tratamiento del brote agudo de la colitis de Crohn y de la CU comparten numerosos aspectos del tratamiento médico, por lo que la

determinación de pANCA y ASCA en las colitis indeterminadas carecería de interés práctico. Sin embargo, la presencia de uno u otro tipo de anticuerpos podría tener implicaciones pronósticas y terapéuticas; así, se ha sugerido, como se revisará más adelante, que la presencia de pANCA indica que el patrón clínico de la EIIC será semejante al de la CU, en contraposición a lo que ocurre cuando los ASCA son positivos (en cuyo caso la EIIC tendría más aspectos en común con la EC). La diferenciación entre ambas enfermedades es especialmente relevante a la hora de tomar determinadas actitudes terapéuticas, tanto médicas (p. ej., la decisión de administrar infliximab, tratamiento de eficacia claramente demostrada en la EC y menos evaluada en la CU) como quirúrgicas (p. ej., la anastomosis ileoanal con reservorio ileal es el tratamiento de elección en la CU, mientras que la ileostomía es la técnica generalmente empleada en la EC).

### CORRELACIÓN ENTRE pANCA/ASCA, MANIFESTACIONES FENOTÍPICAS Y PRONÓSTICO DE LA EIIC

Múltiples estudios han demostrado que no existe relación alguna entre la presencia de pANCA (o su titulación) y la extensión de la afección colónica de la CU<sup>22,26,35,40,43,44,46,48,50,51,60,79,87-89</sup>. No obstante, hay excepciones<sup>6</sup>; por ejemplo, algún autor ha sido incapaz de detectar pANCA en los pacientes con CU y afección limitada al recto, a diferencia de lo que ocurría en aquellos con una mayor extensión de la afección colónica<sup>90</sup>. Algunos autores han identificado a los pANCA como marcadores de pacientes con CU y peor pronóstico, al haber descrito que éstos sufren una colitis izquierda refractaria al tratamiento médico y precisan cirugía con mayor probabilidad<sup>33,51,91-95</sup>, si bien otros estudios no han podido demostrar que la presencia de estos anticuerpos se correlacione con una forma más agresiva de enfermedad o el requerimiento de un tratamiento más intensivo<sup>50</sup>.

Diversos autores han demostrado que los pacientes con EC y pANCA positivos, esto es, el marcador serológico típico de la CU, tienen unas características fenotípicas que mimetizan en parte las de esta última enfermedad. Así, la EC en estos casos suele manifestarse en forma de colitis izquierda y las lesiones endoscópicas, e incluso las histológicas, remedian aquellas típicamente observadas en la CU<sup>10,49,53,57,60,67,87,91,94,96,97</sup>. Asimismo, se ha descrito un gradiente entre ambos factores –anticuerpos y fenotipo–, de modo que cuanto mayores son los títulos de pANCA, mayor es también la probabilidad de que la EC se manifieste fenotípicamente como una CU. El ejemplo más notable de la mencionada correlación lo representa un reciente estudio de pacientes con EC, en el que la totalidad de los enfermos pANCA positivos tenía una afección colónica distal y ninguno de ellos tenía un compromiso ileal aislado<sup>94</sup>. Esta observación sugiere que la presencia de pANCA refleja la existencia de un determinado tipo de inflamación mucosa que podría ser común tanto para los pacientes con CU como para aquel subgrupo de enfermos

con EC y pANCA positivos. Sin embargo, es preciso recalcar que otros muchos estudios han sido incapaces de establecer una correlación entre la presencia de pANCA y la localización o extensión de la EC<sup>22,26,32,40,44,45,50,79,88-90,98</sup>, por lo que este punto es aún controvertido.

Se ha descrito también una relación entre la presencia de ASCA y el fenotipo de la EC, de modo que la detección de estos anticuerpos se ha asociado con una afección predominante del intestino delgado (o incluso una enfermedad más proximal, de estómago o duodeno) y una ausencia de compromiso colónico aislado<sup>8,9,45,73</sup>. Algun estudio ha sugerido que los pacientes con EC que expresan anticuerpos ASCA de tipo IgG e IgA, y sin embargo son pANCA negativos, sufren una enfermedad fibroestenosante y perforativa con mayor frecuencia<sup>67</sup>. Consecuentemente, y como cabría esperar, dichos pacientes tienen un mayor riesgo de requerir cirugía del intestino delgado (en comparación con los enfermos ASCA negativos y con títulos elevados de pANCA)<sup>67</sup>. Por otro lado, algunos autores han observado que la presencia de ASCA se asocia con un comienzo de la EC más precoz, a una edad más temprana<sup>67</sup>. No obstante, como es la norma en este tipo de estudios, no todos coinciden en demostrar una correlación entre ASCA y fenotipo o pronóstico de los pacientes con EC<sup>71,99-101</sup>.

Se ha postulado que, puesto que la presencia de ASCA se ha asociado con la evolución y las complicaciones de la EC, la determinación de estos anticuerpos podría proporcionarnos una información pronóstica relevante, lo que eventualmente tendría implicaciones terapéuticas (p. ej., la presencia de ASCA aconsejaría un tratamiento más precoz o más «agresivo», o un tratamiento de mantenimiento más estricto, con la intención de prevenir una resección intestinal); de igual modo, los tratamientos dirigidos a prevenir la recurrencia posquirúrgica de la EC podrían estar especialmente indicados en los pacientes ASCA positivos. Naturalmente, es preciso confirmar en estudios prospectivos diseñados a tal efecto que estas atractivas sugerencias son realmente útiles en la práctica clínica.

### pANCA Y ASCA COMO MARCADORES DE ACTIVIDAD DE LA EIIC

La mayoría de los estudios han demostrado que la presencia de pANCA (o su titulación) no guarda relación con la actividad de la CU<sup>6,10,26,35,40,44,50,51,54,56,60,63,78,79,87,89,90,97,101-105</sup>. Incluso se ha evidenciado en algunos estudios cómo los títulos de pANCA persisten tras la colectomía<sup>20,22,26,27,45,87,91,102,106,107</sup>. Esta observación sugiere que la expresión de pANCA no representa meramente un epifenómeno de la inflamación colónica que acompaña a la CU<sup>61</sup>. No obstante, no todos los autores coinciden en este punto, y algunos han constatado una cierta correlación entre la actividad de la enfermedad intestinal y la presencia de estos anticuerpos<sup>22,32,41,43,96</sup>. De manera similar, la actividad de la EC y la positividad de ASCA parecen ser también variables independientes<sup>10,60,71,76,100</sup>. Cabe destacar, por último, que el título de estos anticuerpos no parece verse influenciado por el tratamiento con corti-

coides<sup>100</sup> o inmunosupresores<sup>10</sup>, mientras que la administración de mesalazina se ha asociado con unos títulos de ASCA más reducidos<sup>100</sup>; esta última observación concuerda bien con la demostración previa de que el tratamiento de mantenimiento con olsalazina, un fármaco perteneciente al grupo de los 5-aminosalicilatos, tiene la capacidad de suprimir la proliferación (incrementada) de linfocitos periféricos en respuesta a los ASCA en los pacientes con EC<sup>108</sup>.

### **pANCA Y ASCA COMO MARCADORES DE SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA DE SUFRIR UNA EIIC**

Actualmente se considera que los factores genéticos desempeñan, junto con los ambientales, un papel fundamental en la etiopatogenia de la EIIC; así, es sabido que el riesgo relativo de sufrir una EIIC se encuentra aumentado en los familiares de primer grado de pacientes con dicho diagnóstico. La demostración de que un elevado porcentaje, aproximadamente el 25%, de los familiares sanos de pacientes con EC tienen títulos positivos de ASCA (una cifra netamente superior a la encontrada en la población sana) sugiere que estos anticuerpos podrían ser marcadores subclínicos de dicha enfermedad en los miembros de una misma familia<sup>9,11,42,61,68,70,72</sup>. En algunos estudios, como el llevado a cabo por Annese et al<sup>70</sup>, en el que se evaluó la prevalencia de ASCA en un grupo de pacientes con EIIC tanto esporádica como familiar y en sus familiares sanos, se ha observado que la frecuencia de dichos marcadores se encuentra incrementada entre estos últimos, independientemente del tipo de EIIC (EC o CU) de los miembros de su familia<sup>70</sup>. Por otra parte, la presencia de pANCA ha sido también descrita con cierta frecuencia entre los familiares (asintomáticos) de primer grado de pacientes con CU<sup>42,77,109,110</sup>, aunque otros autores no han podido confirmar estos hallazgos<sup>34,107,111</sup>. Por tanto, es posible que la presencia de ASCA (o pANCA) indique una predisposición genética a sufrir una EIIC entre los familiares asintomáticos de los pacientes con esta enfermedad. No obstante, para poder comprobar esta hipótesis se precisan estudios prospectivos en los que se confirme si efectivamente los pacientes con marcadores serológicos positivos desarrollan con más frecuencia la enfermedad en el futuro. En cualquier caso, una consideración que debemos tener presente es que no siempre resulta fácil diferenciar entre factores genéticos y factores ambientales compartidos por los distintos miembros de una misma familia; recordemos, por ejemplo, el caso de la úlcera péptica, tradicionalmente considerada como una enfermedad con un claro componente genético, en la que más recientemente –tras el aislamiento de *Helicobacter pylori*– la agregación «genética» ha pasado a atribuirse en gran medida a una mayor prevalencia de la infección meramente consecuencia de la transmisión intrafamiliar del microorganismo. Si bien es cierto que en el caso de los pANCA y ASCA algunos datos orientan hacia un componente genético predominante (p. ej., la mayor concordancia intergeneracional que intrageneracional o la ausencia de concordancia

entre cónyuges), otros hallazgos sugieren más un factor ambiental (p. ej., el «exceso» de concordancia para la positividad de anticuerpos en las familias con más de dos miembros afectados).

### **pANCA/ASCA Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO**

Identificar una variable predictora de respuesta a un determinado tratamiento nos permitiría, por una parte, seleccionar a los pacientes con una mayor probabilidad de beneficiarse de dicho tratamiento y, por otra, evitar la aparición de efectos secundarios en aquellos pacientes que no obtendrán ventaja alguna de su administración. Teóricamente, la expresión de un determinado autoanticuerpo podría reflejar un patrón de respuesta mucoso, con un perfil particular de producción de citocinas, lo que a su vez podría justificar la mayor o menor respuesta de alguna terapia inmunomoduladora (p. ej., el infliximab<sup>13</sup>); así, en un reciente estudio se ha evidenciado que la respuesta de los pacientes con EC al infliximab es menor en los que presentan títulos de pANCA positivos, en comparación con aquellos pANCA negativos<sup>112</sup>.

### **EVOLUCIÓN DE LOS TÍTULOS DE pANCA Y ASCA TRAS LA CIRUGÍA**

Algunos autores han sugerido que la positividad de los pANCA tiende a desaparecer, o al menos a disminuir, tras la realización de una colectomía en los pacientes con CU. En un interesante trabajo llevado a cabo en nuestro país se evidenció un descenso significativo de la prevalencia de pANCA en pacientes con CU sometidos a colectomía, en comparación con aquellos que no habían sido intervenidos, si bien la positividad de estos anticuerpos persistió en una elevada proporción de los casos y su presencia no guardó relación con el tipo de cirugía<sup>39</sup>, observación que ha sido confirmada por otros autores<sup>78,113</sup>. Otros investigadores, sin embargo, no han podido confirmar estos hallazgos, evidenciando que estos anticuerpos persisten después de la cirugía<sup>10,40,91,92,95</sup>, aunque esto podría ser consecuencia sencillamente de un tiempo de seguimiento insuficiente tras la intervención. La evolución de los ASCA tras la cirugía de resección en la EC ha sido menos estudiada, habiéndose descrito un descenso progresivo de sus títulos durante los años siguientes a la intervención<sup>10</sup>. Este dato se ha pretendido explicar mediante la hipótesis de que los ASCA representan una respuesta inmune humoral frente a un antígeno luminal. En cualquier caso, es evidente que se precisan nuevos estudios, en los que se compare prospectivamente la prevalencia de anticuerpos antes y después de la cirugía de resección, para poder llegar a conclusiones fiables.

### **RELACIÓN ENTRE pANCA Y RIESGO DE DESARROLLAR UNA RESERVORITIS**

Algunos estudios han descrito que los pacientes con CU y títulos positivos de pANCA en los que se realiza una

proctocolectomía con anastomosis ileoanal y reservorio ileal tienen un mayor riesgo de desarrollar una *reservoritis* o *pouchitis*, en comparación con aquellos pacientes pANCA negativos<sup>62,79,91,92,94,95</sup>. Se ha constatado, incluso, un gradiente entre ambos factores, de modo que los pacientes con reservorio ileal y títulos de pANCA más elevados tienen una mayor tendencia a sufrir episodios recurrentes de *reservoritis*<sup>114</sup>. Por consiguiente, se ha sugerido que en estos pacientes deberían agotarse al máximo las posibilidades de tratamiento médico antes de optar por la alternativa quirúrgica; en el caso de que esta última fuera la única opción terapéutica, se ha sugerido que podría estar indicada la profilaxis precoz (p. ej., con probióticos)<sup>82</sup>. Una vez más, los resultados no son siempre coincidentes, y otros investigadores no han sido capaces de encontrar una correlación significativa entre la presencia de pANCA y el riesgo de desarrollar una *reservoritis*<sup>6,39,115-117</sup>.

### LIMITACIONES DE LOS DIVERSOS ESTUDIOS Y POSIBLES EXPLICACIONES DE SUS RESULTADOS CONTRADICTORIOS

1. En primer lugar, tanto la prevalencia como la exactitud diagnóstica de los pANCA/ASCA en la CU/EC parece depender, al menos en parte, de la técnica empleada en cada estudio, lo que indica que la metodología para la detección de estos anticuerpos no está en absoluto estandarizada<sup>17</sup>. A modo de ejemplo, para la determinación de pANCA se han descrito diversas técnicas –inmunofluorescencia indirecta, ELISA, método de la fosfatasa inmunocalcina, etc.–, sin existir actualmente acuerdo sobre cuál de ellas es la óptima o de elección. En este sentido, un reciente estudio ha comparado la determinación de ASCA por cinco laboratorios diferentes y ha comprobado que la sensibilidad para el diagnóstico de la CU variaba radicalmente de uno a otro, oscilando entre el 0 y el 63%<sup>14</sup>. Estos desalentadores resultados han sido confirmados por otro estudio similar, en el que las cuatro técnicas diagnósticas se realizaron a partir de los mismos pacientes (empleando incluso la misma muestra sanguínea para todas ellas), poniendo de manifiesto que la selección del punto de corte –diferente según cada laboratorio– es la principal responsable de las referidas discrepancias (p. ej., en el caso de la sensibilidad, ésta oscilaba entre el 41 y el 76%)<sup>71</sup>. Estas observaciones recalcan, una vez más, la imperiosa necesidad de estandarizar las técnicas serológicas mediante las que se cuantifican los pANCA y los ASCA.

2. En relación con el punto anterior, es importante señalar que las «propiedades» que definen la exactitud de un método diagnóstico cuantitativo –en el que sus resultados se evalúan según una escala continua– no son únicas e invariables sino que dependen del punto de corte elegido. Las «curvas de rendimiento diagnóstico» (o curvas ROC) representan gráficamente todos los pares sensibilidad/especificidad resultantes de la variación continua de los puntos de corte en todo el rango de resultados obtenidos con un determinado método diagnóstico; éstas constituyen índi-

dices de exactitud diagnóstica que proporcionan un criterio unificador en el proceso de evaluación de una prueba, aunque, lamentablemente, sólo de forma excepcional han sido empleadas en el estudio de los marcadores serológicos (pANCA o ASCA) en la EIIC. En este sentido, las propiedades de exactitud o precisión diagnóstica que se le exigen a un determinado método no son constantes, sino que dependen del uso que ésta vaya a tener en la práctica clínica. Así, por ejemplo, una técnica diagnóstica de cribado poblacional debería disponer de una elevada sensibilidad, siendo la especificidad menos crítica en esta situación<sup>58,80,118</sup>. Sin embargo, cuando la finalidad sea diferenciar entre EC y CU (entre aquellos pacientes ya diagnosticados previamente de EIIC), será deseable disponer de una prueba con elevada especificidad<sup>58,80,118</sup>. Precisamente, el estudio y la elección del punto de corte apropiado constituye un requisito esencial para cumplir estos objetivos y, sin embargo, estos aspectos metodológicos han sido valorados sólo excepcionalmente en la práctica clínica.

3. La prevalencia de EIIC es muy variable de unos estudios a otros, dependiendo del área geográfica, el medio sanitario (atención primaria, medio hospitalario o incluso consultas monográficas especializadas) y el tipo de pacientes incluidos en cada estudio (aquellos con clínica sugerente de EIIC, casos ya diagnosticados previamente de EC o CU, etc.). Además, se han descrito cambios en la prevalencia de la positividad de pANCA y ASCA en función del origen étnico de los individuos<sup>1,17</sup>. Como es sabido, la prevalencia de la enfermedad en cuestión en la población de estudio determina, en parte, el valor predictivo positivo y negativo de los métodos diagnósticos (recordemos que, por ejemplo, el valor predictivo negativo de un test disminuye según aumenta la prevalencia de la enfermedad que se pretende diagnosticar, y viceversa). Por tanto, un mismo test diagnóstico, con unas características técnicas idénticas, puede tener diferentes propiedades de exactitud o precisión diagnóstica dependiendo del medio o de la población donde se aplique, lo que dificulta considerablemente la extrapolación y la comparación de los resultados obtenidos en los diversos estudios.

4. El valor diagnóstico de la determinación de pANCA y ASCA depende en gran parte del escenario clínico y la intención con la que se aplican. La situación es muy distinta según se trate, por ejemplo, de un paciente con aumento del número de deposiciones en el que se plantea el diagnóstico diferencial entre EIIC y otros síndromes diarréicos, o el caso de un paciente ya diagnosticado previamente de EIIC en el que se pretende determinar con precisión si se trata de una EC o de una CU en concreto. Desde otra perspectiva, el grupo control con el que se compara el grupo de enfermos varía considerablemente de unos estudios a otros, lo que hace que los resultados y las conclusiones de los diversos estudios no sean comparables y no puedan combinarse sin más.

5. Otra limitación importante es la ausencia de un patrón de referencia, no sólo para el diagnóstico de EIIC sino también para la discriminación entre EC y CU en concreto. Por tanto, es posible que, por ejemplo, alguno de los

resultados falsos positivos atribuidos a las técnicas serológicas sean, en realidad, falsos negativos del patrón de referencia empleado para diagnosticar la enfermedad (y viceversa).

6. La mayoría de los estudios que evalúan el papel de los marcadores serológicos en la EIIC tienen un diseño retrospectivo, lo que limita considerablemente sus conclusiones. Algunos de los objetivos de estos estudios, como la correlación de pANCA/ASCA con la evolución o el pronóstico de la enfermedad, la capacidad de estos anticuerpos para etiquetar una colitis indeterminada como EC o CU, o la evolución de los títulos séricos tras la cirugía, requieren ineludiblemente un diseño prospectivo para su correcta interpretación.

7. Por último, es preciso destacar que no disponemos todavía de estudios, basados en modelos de análisis de decisión o en protocolos prospectivos, que evalúen con suficiente precisión los costes de determinar los marcadores serológicos pANCA y ASCA en la práctica clínica. Estos estudios son difíciles de realizar, ya que deben tener en cuenta, simultáneamente, los beneficios de evitar exploraciones innecesarias y los perjuicios de demorar el diagnóstico de la EIIC; sin embargo, son fundamentales para concluir si verdaderamente está justificada la determinación de pANCA/ASCA de forma sistemática –en todos los pacientes– con sospecha de EIIC, únicamente en un subgrupo de éstos o, quizás, en ninguno de ellos.

## RESUMEN Y CONCLUSIONES

La prevalencia media de los pANCA, considerados clásicamente como marcador característico de la CU, es de poco más del 50% en los pacientes con esta enfermedad, una cifra que, aunque evidentemente más alta que la descrita en los controles sanos, dista mucho del valor ideal del 100%. Por otro lado, los pANCA se encuentran también presentes en un porcentaje considerable (media, 17%) de los pacientes con EC. Por su parte, la prevalencia de ASCA, el marcador serológico considerado tradicionalmente como específico de la EC, tampoco es demasiado elevada en los pacientes con esta entidad, con un valor medio del 56%. Además, como ocurría con los pANCA, un inconveniente de los ASCA es que se encuentran también presentes en un porcentaje significativo (media, 14%) de los pacientes con CU. En cualquier caso, es preciso raciocinar que se han descrito amplias variaciones tanto de la prevalencia de pANCA como de ASCA entre los diversos estudios publicados.

La sensibilidad de los pANCA para el diagnóstico de la CU entre los pacientes con clínica compatible posee una sensibilidad subóptima (media, 58%), pero la especificidad es considerablemente elevada (media, 93%). Resultados similares se obtienen cuando la exactitud de los pANCA se evalúa en el diagnóstico de CU frente al de EC en pacientes con EIIC previamente diagnosticada. Por su parte, la utilidad de la determinación de los ASCA, en este caso para el diagnóstico de EC frente al de CU, ha sido semejante, con una sensibilidad deficiente (media, 53%) y una especificidad elevada (media, 91%). En resu-

men, podríamos concluir que la determinación de pANCA y ASCA en todos los pacientes con sospecha de EIIC no dispone de un valor predictivo negativo suficientemente elevado como para eliminar la necesidad de realizar otras pruebas diagnósticas, como las exploraciones radiológicas, endoscópicas e histológicas; estos últimos métodos, además de permitirnos diagnosticar o excluir con notable seguridad la presencia de EC o CU, determinan la localización de la enfermedad y, por tanto, permiten un tratamiento racional de ésta. Como se ha comentado con anterioridad, es especialmente decepcionante la sensibilidad de estos marcadores serológicos, lo que limita de forma considerable su utilidad como método de cribado de la población con sospecha de EIIC, si bien su elevada especificidad apoya con relativa seguridad el diagnóstico de EC o de CU cuando el resultado es positivo. La determinación simultánea de ambos anticuerpos, pANCA y ASCA, tiene una cierta utilidad para diferenciar entre EC y CU, pero siempre que el resultado de esta combinación incluya la positividad de un anticuerpo a la vez que la negatividad del otro. Finalmente, en las colitis indeterminadas el uso de estos marcadores serológicos podría aportarnos alguna información relevante, no sólo desde el punto de vista diagnóstico sino también terapéutico, por lo que su cuantificación podría ser una opción adecuada en este contexto.

Diversos autores han demostrado que los pacientes con EC y pANCA positivos, esto es, el marcador serológico típico de la CU, tienen unas características fenotípicas que mimetizan en parte las de esta última enfermedad. Sin embargo, otros muchos estudios han sido incapaces de establecer una correlación entre la presencia de pANCA y la localización o la extensión de la EC, por lo que este punto es aún controvertido. Se ha descrito también una relación entre la presencia de ASCA y el fenotipo de la EC, de modo que la detección de estos anticuerpos se ha asociado con una afección predominante de intestino delgado y la presencia de una enfermedad fibroestenosante o perforativa con mayor frecuencia, aunque de nuevo los datos no son siempre coincidentes. La mayoría de los estudios han demostrado que la presencia de pANCA o ASCA no guarda relación con la actividad de la CU o de la EC, respectivamente; por tanto, se puede concluir que la determinación de estos marcadores serológicos no es útil para monitorizar la actividad de la EIIC. Aunque algunos autores han demostrado que un elevado porcentaje de los familiares sanos de pacientes con EC tienen títulos positivos de ASCA –lo que sugiere que estos anticuerpos podrían ser marcadores subclínicos de dicha enfermedad en miembros de una misma familia–, no siempre resulta fácil diferenciar entre factores genéticos y factores ambientales compartidos por los distintos miembros de una misma familia; por tanto, en la actualidad no puede aún aconsejarse el empleo de estos anticuerpos como método de cribado en los familiares asintomáticos de los pacientes con EIIC. Algunos autores han observado que la positividad de los pANCA tiende a disminuir tras la realización de una colectomía en los pacientes con CU, aunque otros investigadores no han podido confirmar

estos hallazgos. Se ha descrito que los pacientes con CU y títulos positivos de pANCA en los que se realiza una proctocolectomía con anastomosis ileoanal y reservorio ileal tienen un mayor riesgo de desarrollar una *reservoritis*, aunque, una vez más, los resultados son a menudo contradictorios.

Es preciso recalcar que los estudios que evalúan el papel de los pANCA y ASCA en la EIIC adolecen de importantes limitaciones, lo que en parte explicaría los resultados discordantes publicados por diferentes autores. Entre estas limitaciones o defectos metodológicos destacan la falta de estandarización de las técnicas para la detección de pANCA y ASCA, la ausencia de valoración de los diferentes puntos de corte de estos métodos mediante el estudio de las «curvas de rendimiento diagnóstico», la dificultad para combinar resultados precedentes de diversos estudios debido a su diferente finalidad diagnóstica o a los diversos escenarios clínicos (cribado poblacional, pacientes con diarrea en los que se plantea el diagnóstico diferencial con la EIIC, pacientes ya diagnosticados previamente de EIIC en los que interesa la diferenciación entre EC y CU, etc.), las acusadas variaciones que el medio donde se realiza el estudio y el tipo de pacientes incluidos en él tienen sobre la prevalencia de pANCA/ASCA, la ausencia de un patrón de referencia para el diagnóstico de EIIC, la escasez de estudios prospectivos y la ausencia de estudios de coste-beneficio.

Por último, para poder calificar un nuevo método diagnóstico como verdaderamente útil en la práctica clínica es interesante disponer de una cierta perspectiva que nos permita comparar con otros marcadores serológicos más afianzados. Por ejemplo, los anticuerpos antiendomisio son indiscutiblemente útiles para el diagnóstico de la enfermedad celíaca, y lo mismo ocurre, por citar otros ejemplos, con los anticuerpos antinucleares o los anti-ADN (de doble cadena) en el lupus eritematoso sistémico. Estos tipos de anticuerpos que acabamos de mencionar no sólo nos permiten realizar un diagnóstico ciertamente fiable, sino que también nos proporcionan información relevante sobre la actividad de la enfermedad y la respuesta al tratamiento. De este modo, se hace evidente que tanto los pANCA como los ASCA distan mucho de poder ser considerados como unos marcadores ideales, aunque es posible que su utilidad en determinadas situaciones clínicas se confirme en un futuro. En resumen, los marcadores serológicos pANCA y ASCA pueden considerarse en algunas circunstancias como un complemento de otros métodos diagnósticos (como la radiología, la endoscopia o la histología), tienen una utilidad limitada en la práctica clínica, y en ningún caso reemplazan al buen criterio clínico. Sólo los futuros estudios demostrarán definitivamente si es o no apropiado su empleo generalizado en todos los pacientes con sospecha de EIIC.

#### AGRADECIMIENTOS

Esta revisión ha sido realizada en parte gracias a una beca concedida por el Instituto de Salud Carlos III (03/02).

#### BIBLIOGRAFÍA

1. García Herola A, Nos Mateu P, Ponce García J. Anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA) en la enfermedad inflamatoria crónica intestinal. Gastroenterol Hepatol 2000;23:16-23.
2. Van der Woude FJ, Rasmussen N, Lobatto S, Wiik A, Permin H, Van Es LA, et al. Autoantibodies against neutrophils and monocytes: tool for diagnosis and marker of disease activity in Wegener's granulomatosis. Lancet 1985;1:425-9.
3. Rasmussen N, Sjolin C, Isaksson B, Bygren P, Wieslander J. An ELISA for the detection of anti-neutrophil cytoplasm antibodies (ANCA). J Immunol Methods 1990;127:139-45.
4. Ellerbroek PM, Oudkerk Pool M, Ridwan BU, Dolman KM, Von Blomberg BM, Von dem Borne AE, et al. Neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA) in ulcerative colitis. J Clin Pathol 1994;47:257-62.
5. Muller-Ladner U, Gross V, Andus T, Gschwendtner H, Roth M, Caesar I, et al. Distinct patterns of immunoglobulin classes and IgG subclasses of autoantibodies in patients with inflammatory bowel disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8: 579-84.
6. Esteve M, Mallolas J, Klaassen J, Abad-Lacruz A, González-Huix F, Cabré E, et al. Factors related to the presence of IgA class antineutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 1998;93:615-8.
7. Barnes RM, Allan S, Taylor-Robinson CH, Finn R, Johnson PM. Serum antibodies reactive with *Saccharomyces cerevisiae* in inflammatory bowel disease: is IgA antibody a marker for Crohn's disease? Int Arch Allergy Appl Immunol 1990; 92:9-15.
8. Giaffer MH, Clark A, Holdsworth CD. Antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* in patients with Crohn's disease and their possible pathogenic importance. Gut 1992;33:1071-5.
9. Lindberg E, Magnusson KE, Tysk C, Jarnerot G. Antibody (IgG, IgA, and IgM) to baker's yeast (*Saccharomyces cerevisiae*), yeast mannan, gliadin, ovalbumin and betalactoglobulin in monozygotic twins with inflammatory bowel disease. Gut 1992;33:909-13.
10. Ruemmele FM, Targan SR, Levy G, Dubinsky M, Braun J, Seidman EG. Diagnostic accuracy of serological assays in pediatric inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1998; 115:822-9.
11. Sutton CL, Yang H, Li Z, Rotter JI, Targan SR, Braun J. Familial expression of anti-*Saccharomyces cerevisiae* mannan antibodies in affected and unaffected relatives of patients with Crohn's disease. Gut 2000;46:58-63.
12. Panaccione R, Sandborn WJ. Is antibody testing for inflammatory bowel disease clinically useful? Gastroenterology 1999;116:1001-2.
13. Targan SR. The utility of ANCA and ASCA in inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 1999;5:61-3.
14. Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Colombel JF, Fleming KA, Seibold F, Homburger HA, et al. Evaluation of serologic disease markers in a population-based cohort of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. Inflamm Bowel Dis 2000;16:192-201.
15. Conrad K, Schmechta H, Klafki A, Lobeck G, Uhlig HH, Gerdi S, et al. Serological differentiation of inflammatory bowel diseases. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14:129-35.
16. Rutgeerts P, Vermeire S. Clinical value of the detection of antibodies in the serum for diagnosis and treatment of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1998;115:1006-9.
17. MacDermott RP. Lack of current clinical value of serological testing in the evaluation of patients with IBD. Inflamm Bowel Dis 1999;5:64-5.
18. Present DH, Banks PA. The role of pANCA and ASCA in differentiating ulcerative colitis, Crohn's disease, and indeterminate colitis. Inflamm Bowel Dis 1999;5: 66-67.
19. Present DH. Serologic tests are not helpful in managing inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2002;8: 227-9.
20. Rump JA, Scholmerich J, Gross V, Roth M, Helfesrieder R, Rautmann A, et al. A new type of perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (p-ANCA) in active ulcerative colitis

- but not in Crohn's disease. *Immunobiology* 1990;181:406-13.
21. Schlenker T, Apenberg S, Raedsch R, Andrassy K, Plachky J, Kommerell B. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in chronic inflammatory bowel diseases. *Dtsch Med Wochenschr* 1992;117:1463-8.
  22. Seibold F, Weber P, Klein R, Berg PA, Wiedmann KH. Clinical significance of antibodies against neutrophils in patients with inflammatory bowel disease and primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1992;33:657-62.
  23. Rump JA, Roth M, Scholmerich J, Helfesrieder R, Ludemann J, Gross WL, et al. A new type of ANCA in sera of patients with ulcerative colitis: effects of therapy and disease severity on serum titer. *Immunol Infekt* 1992;20:16-8.
  24. Proujansky R, Fawcett PT, Gibney KM, Treem WR, Hyams JS. Examination of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1993;17:193-7.
  25. Dalekos GN, Manoussakis MN, Goussia AC, Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Soluble interleukin-2 receptors, antineutrophil cytoplasmic antibodies, and other autoantibodies in patients with ulcerative colitis. *Gut* 1993;34:658-64.
  26. Oudkerk Pool M, Ellerbroek PM, Ridwan BU, Goldschmeding R, von Blomberg BM, Pena AS, et al. Serum antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease are mainly associated with ulcerative colitis. A correlation study between perinuclear antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and clinical parameters, medical, and surgical treatment. *Gut* 1993;34:46-50.
  27. Reumaux D, Colombel JF, Duclos B, Chaussade S, Belaiche J, Jacquiot S, et al. Antineutrophil cytoplasmic auto-antibodies in sera from patients with ulcerative colitis after proctocolectomy with ileo-anal anastomosis. *Adv Exp Med Biol* 1993;336:523-5.
  28. Sung JY, Chan FK, Lawton J, Leung JC, Liew CT, Leung NW, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) and inflammatory bowel diseases in Chinese. *Dig Dis Sci* 1994;39:886-92.
  29. Rump JA, Worner I, Roth M, Scholmerich J, Hansch M, Peter HH. p-ANCA of undefined specificity in ulcerative colitis: correlation to disease activity and therapy. *Adv Exp Med Biol* 1993;336:507-13.
  30. Lampreave A, Belaiche J, Louis E, Salmon J, Mahieu P. Antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in inflammatory diseases of the digestive tract. *Acta Gastroenterol Belg* 1994;57:171-6.
  31. Mulder AH, Broekroelofs J, Horst G, Limburg PC, Nelis GF, Kallenberg CG. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in inflammatory bowel disease: characterization and clinical correlates. *Clin Exp Immunol* 1994;95:490-7.
  32. Broekroelofs J, Mulder AH, Nelis GF, Westerveld BD, Tervaert JW, Kallenberg CG. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (ANCA) in sera from patients with inflammatory bowel disease (IBD). Relation to disease pattern and disease activity. *Dig Dis Sci* 1994;39:545-9.
  33. Vecchi M, Bianchi MB, Sinico RA, Radice A, Meucci G, Torgano G, et al. Antibodies to neutrophil cytoplasm in Italian patients with ulcerative colitis: sensitivity, specificity and recognition of putative antigens. *Digestion* 1994;55:34-9.
  34. Lee JC, Lennard-Jones JE, Cambridge G. Antineutrophil antibodies in familial inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995;108:428-33.
  35. Kim WH, Choi PM, Landers CJ, Targan SR. Role of antineutrophil cytoplasmic antibodies in an ethnically distinct population: Korean patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1953-8.
  36. Kaneko K, Suzuki Y, Shimizu T, Yamashiro Y, Yabuta K, Lifschitz CH. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in Japanese children with ulcerative colitis. *J Paediatr Child Health* 1995;31:336-8.
  37. Bansi DS, Chapman RW, Fleming KA. Prevalence and diagnostic role of antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8:881-5.
  38. Papo M, Quer JC, Pastor RM, Garcia-Pardo G, Prats E, Mirapeix E, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in relatives of patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1512-5.
  39. Esteve M, Mallolas J, Klaassen J, Abad-Lacruz A, González-Huix F, Cabré E, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in sera from colectomised ulcerative colitis patients and its relation to the presence of pouchitis. *Gut* 1996;38:894-8.
  40. Freeman H, Roock B, Devine D, Carter C. Prospective evaluation of neutrophil autoantibodies in 500 consecutive patients with inflammatory bowel disease. *Can J Gastroenterol* 1997;11:203-7.
  41. Gigase P, De Clerck LS, Van Coethem KA, Bridts CH, Stevens WJ, Van Outryve M, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease with special attention for IgA-class antibodies. *Dig Dis Sci* 1997;42:2171-4.
  42. Olives JP, Breton A, Hugo JP, Oksman F, Johannet C, Ghisolfi J, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in children with inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic value. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:142-8.
  43. Abad E, Tural C, Mirapeix E, Cuxart A. Relationship between ANCA and clinical activity in inflammatory bowel disease: variation in prevalence of ANCA and evidence of heterogeneity. *J Autoimmun* 1997;10:175-80.
  44. García-Herola A, Nos P, Hoyos M, Hinojosa J, Moles JR, Pascual S, et al. Significado de la determinación de anticuerpos frente al citoplasma de los neutrófilos (ANCA) en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol* 1998;21:169-73.
  45. Quinton JF, Sendid B, Reumaux D, Duthilleul P, Cortot A, Grandbastien B, et al. Anti-Saccharomyces cerevisiae mannan antibodies combined with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. *Gut* 1998;42:788-91.
  46. Kull K, Salupere R, Uibo R, Ots M, Salupere V. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Estonian patients with inflammatory bowel disease. Prevalence and diagnostic role. *Hepatogastroenterology* 1998;45:2132-7.
  47. Sediva A, Kolarova I, Bartunkova J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in children. *Eur J Pediatr* 1998;157:987-91.
  48. Folwaczny C, Jochum M, Noehl N, Schnettler D, Loeschke K, Fricke H. p-ANCA target antigens in ulcerative colitis. *Z Gastroenterol* 1998;36:625-33.
  49. Satsangi J, Landers CJ, Welsh KI, Koss K, Targan S, Jewell DP. The presence of anti-neutrophil antibodies reflects clinical and genetic heterogeneity within inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:18-26.
  50. Papo M, Quer JC, Pastor RM, Garcia-Pardo G, Olona M, Prats E, et al. Anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo en la enfermedad inflamatoria del intestino. *Med Clin (Barc)* 1998;110:11-5.
  51. Vecchi M, Bianchi MB, Calabresi C, Meucci G, Tatarella M, De Franchis R. Long-term observation of the perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody status in ulcerative colitis patients. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:170-3.
  52. Hoffenberg EJ, Fidanza S, Sauraia A. Serologic testing for inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1999;134:447-52.
  53. Roozenendaal C, Pogany K, Horst G, Jagt TG, Kleibeuker JH, Nelis GF, et al. Does analysis of the antigenic specificities of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies contribute to their clinical significance in the inflammatory bowel diseases? *Scand J Gastroenterol* 1999;34:1123-31.
  54. Taddei C, Audrain MA, Reumaux D, Sesboue R, Testa A, Galmiche JP, et al. Alpha1-antitrypsin phenotypes and anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibodies in inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1293-8.
  55. Sugi K, Saitoh O, Matsuse R, Tabata K, Uchida K, Kojima K, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in Japanese patients with inflammatory bowel disease: prevalence and recognition of putative antigens. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1304-12.
  56. Reumaux D, Colombel JF, Masy E, Duclos B, Heresbach D, Belaiche J, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibodies (ANCA) in ulcerative colitis (UC): no relationship with disease activity. *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:270-4.
  57. Lombardi G, Annese V, Piepoli A, Bovio P, Latiano A, Napolitano G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease: clinical role and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2000;43:999-1007.
  58. Peeters M, Joossens S, Vermeire S, Vlietinck R, Bossuyt X,

- Rutgeerts P. Diagnostic value of anti-*Saccharomyces cerevisiae* and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2001;96:730-4.
59. Malickova K, Janatkova I, Fucikova T, Adamec S, Lukas M. Initial experience with detection of *Saccharomyces cerevisiae* antibodies in patients with primary nonspecific inflammatory bowel disease. Epidemiol Mikrobiol Imunol 2001;50:131-5.
60. Koutroubakis IE, Petinaki E, Mouzas IA, Vlachonikolis IG, Anagnosopoulou E, Castanias E, et al. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* mannan antibodies and antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in Greek patients with inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2001;96:449-54.
61. Vermeire S, Peeters M, Vlietinck R, Joossens S, Den Hond E, Bulteel V, et al. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies (ASCA), phenotypes of IBD, and intestinal permeability: a study in IBD families. Inflamm Bowel Dis 2001;7:8-15.
62. Fleshner PR, Vasiliauskas EA, Kam LY, Fleshner NE, Gaiennie J, Abreu-Martin MT, et al. High level perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody (pANCA) in ulcerative colitis patients before colectomy predicts the development of chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. Gut 2001;49:671-7.
63. Osangthamont C, Manatsathit S, Pongprasopchai S, Viriyataveekul R, Chaihirunkarn S, Leelakusolvong S, et al. Antibodies to neutrophil cytoplasma in patients with ulcerative colitis and their first-degree relatives in Thailand. J Gastroenterol Hepatol 2001;16:866-71.
64. Lecis P, Germana B, Papa N, Bertiato G, Doglioni C, Galliani E, et al. In process citation. Recenti Prog Med 2002;93:308-13.
65. Bartunkova J, Kolarova I, Sediva A, Holzelova E. Antineutrophil cytoplasmic antibodies, anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies, and specific IgE to food allergens in children with inflammatory bowel diseases. Clin Immunol 2002;102:162-8.
66. Ehrmann J, Konecny M, Bartek J, Hermanova Z, Krc I. c-ANCA and p-ANCA in patients with Crohn's disease. Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med 1996; 140: 49-51.
67. Vasiliauskas EA, Kam LY, Karp LC, Gaiennie J, Yang H, Targan SR. Marker antibody expression stratifies Crohn's disease into immunologically homogeneous subgroups with distinct clinical characteristics. Gut 2000;47:487-96.
68. Sendid B, Quinton JF, Charrier G, Goulet O, Cortot A, Grandbastien B, et al. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* mannan antibodies in familial Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1998;93:1306-10.
69. Darroch CJ, Barnes RM, Dawson J. Circulating antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* (bakers'/brewers' yeast) in gastrointestinal disease. J Clin Pathol 1999;52:47-53.
70. Annese V, Andreoli A, Andriulli A, Dinca R, Gionchetti P, Latiano A, et al. Familial expression of anti-*Saccharomyces cerevisiae* Mannan antibodies in Crohn's disease and ulcerative colitis: a GISC study. Am J Gastroenterol 2001;96:2407-12.
71. Vermeire S, Joossens S, Peeters M, Monsuur F, Marien G, Bossuyt X, et al. Comparative study of ASCA (anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody) assays in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2001;120:827-33.
72. Seibold F, Stich O, Hufnagl R, Kamil S, Scheurlen M. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies in inflammatory bowel disease: a family study. Scand J Gastroenterol 2001;36:196-201.
73. Bernstein CN, Orr K, Blanchard JF, Sargent M, Workman D. Development of an assay for antibodies to *Saccharomyces cerevisiae*: easy, cheap and specific for Crohn's disease. Can J Gastroenterol 2001;15:499-504.
74. Liu X, Yu T, Zhao M. The diagnostic significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. Zhonghua Nei Ke Za Zhi 1999;38:451-4.
75. Oudkerk Pool M, Bouma G, Meuwissen SG, von Blomberg BM, van de Merwe JP, Deville WL, et al. Serological markers to differentiate between ulcerative colitis and Crohn's disease. J Clin Pathol 1995;48:346-50.
76. Sendid B, Colombel JF, Jacquinot PM, Faille C, Fruit J, Cortot A, et al. Specific antibody response to oligomannosidic epitopes in Crohn's disease. Clin Diagn Lab Immunol 1996; 3:219-26.
77. Seibold F, Slametschka D, Gregor M, Weber P. Neutrophil autoantibodies: a genetic marker in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. Gastroenterology 1994;107:532-6.
78. Winter HS, Landers CJ, Winkelstein A, Vidrich A, Targan SR. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in children with ulcerative colitis. J Pediatr 1994;125:707-11.
79. Castellino F, Rosina F, Bansi DS, Bauducci M, Touscoz GA, Giorda L, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease: do they recognize different subsets of a heterogeneous disease? Eur J Gastroenterol Hepatol 1995;7:859-64.
80. Lerner A, Shoenveld Y. Serological markers in inflammatory bowel disease: the pros and cons. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002;14:103-5.
81. Moore MM, Fabricatorian D, Selby WS. Assessment and relevance of enzyme-linked immunosorbent assay for antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* in Australian patients with inflammatory bowel disease. Intern Med J 2002;32:349-52.
82. Abreu MT. Controversies in IBD. Serologic tests are helpful in managing inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2002;8:224-6.
83. Fagan TJ. Nomogram for Bayes theorem [letter]. N Engl J Med 1975;293:257.
84. Stewenius J, Adnerhill I, Ekelund G, Floren CH, Fork FT, Janzon L, et al. Ulcerative colitis and indeterminate colitis in the city of Malmö, Sweden. A 25-year incidence study. Scand J Gastroenterol 1995;30:38-43.
85. Papadakis KA, Targan SR. Serologic testing in inflammatory bowel disease: its value in indeterminate colitis. Curr Gastroenterol Rep 1999;1:482-5.
86. Joossens S, Reinisch W, Vermeire S, Sendid B, Poula D, Peeters M, et al. The value of serologic markers in indeterminate colitis: a prospective follow-up study. Gastroenterology 2002;122:1242-7.
87. Saxon A, Shanahan F, Landers C, Ganz T, Targan S. A distinct subset of antineutrophil cytoplasmic antibodies is associated with inflammatory bowel disease. J Allergy Clin Immunol 1990;86:202-10.
88. Bansi DS, Lo S, Chapman RW, Fleming KA. Absence of antineutrophil cytoplasmic antibodies in relatives of UK patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. Eur J Gastroenterol Hepatol 1996;8:111-6.
89. Andreani ML, Frasca G, Brusco G, Borgnino L, Biagi F, Gasbarrini G, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease: diagnostic tool or research procedure? Ann Ital Med Int 1996;11:254-7.
90. Cambridge G, Rampton DS, Stevens TR, McCarthy DA, Kamm M, Leaker B. Anti-neutrophil antibodies in inflammatory bowel disease: prevalence and diagnostic role. Gut 1992;33:668-74.
91. Patel RT, Stokes R, Birch D, Ibbotson J, Keighley MR. Influence of total colectomy on serum antineutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease. Br J Surg 1994;81:724-6.
92. Sandborn WJ, Landers CJ, Tremaine WJ, Targan SR. Antineutrophil cytoplasmic antibody correlates with chronic pouchitis after ileal pouch-anal anastomosis. Am J Gastroenterol 1995;90:740-7.
93. Sandborn WJ, Landers CJ, Tremaine WJ, Targan SR. Association of antineutrophil cytoplasmic antibodies with resistance to treatment of left-sided ulcerative colitis: results of a pilot study. Mayo Clin Proc 1996;71:431-6.
94. Vasiliauskas EA, Plevy SE, Landers CJ, Binder SW, Ferguson DM, Yang H, et al. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with Crohn's disease define a clinical subgroup. Gastroenterology 1996;110:1810-9.
95. Vecchi M, Gionchetti P, Bianchi MB, Belluzzi A, Meucci G, Campieri M, et al. p-ANCA and development of pouchitis in ulcerative colitis patients after proctocolectomy and ileoanal pouch anastomosis. Lancet 1994;344:886-7.
96. Lindgren S, Floren CH, Lindhagen T, Starck M, Stewenius J, Nassberger L. Low prevalence of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis patients with long-term remission. Eur J Gastroenterol Hepatol 1995;7:563-8.
97. Hertervig E, Wieslander J, Johansson C, Wiik A, Nilsson A. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in chronic inflammatory bowel disease. Prevalence and diagnostic role. Scand J

- Gastroenterol 1995;30:693-8.
98. Jamar-Leclerc N, Reumaux D, Duthilleul P, Colombel JF. Do pANCA define a clinical subgroup in patients with Crohn's disease? Gastroenterology 1997;112:316-7.
99. Main J, McKenzie H, Yeaman GR, Kerr MA, Robson D, Pennington CR, et al. Antibody to *Saccharomyces cerevisiae* (bakers' yeast) in Crohn's disease. BMJ 1988;297:1105-6.
100. Oshitani N, Hato F, Matsumoto T, Jinno Y, Sawa Y, Hara J, et al. Decreased anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibody titer by mesalazine in patients with Crohn's disease. J Gastroenterol Hepatol 2000;15:1400-3.
101. Sostegni R, Daperno M, Ercole E, Rigazio C, Bresso F, Masoero G, et al. Detection of anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies in Crohn's disease: is it a reliable diagnostic and prognostic marker? Dig Liver Dis 2001;33:755-61.
102. Duerr RH, Targan SR, Landers CJ, Sutherland LR, Shanahan F. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in ulcerative colitis. Comparison with other colitides/diarrheal illnesses. Gastroenterology 1991;100:1590-6.
103. Bansl DS, Fleming KA, Chapman RW. Importance of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: prevalence, titre, and IgG subclass. Gut 1996;38:384-9.
104. Frenzer A, Fierz W, Rundler E, Hammer B, Binek J. Atypical, cytoplasmic and perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in patients with inflammatory bowel disease. J Gastroenterol Hepatol 1998;13:950-4.
105. Roozenendaal C, Pogany K, Hummel EJ, Horst G, Dijkstra G, Nelis GF, et al. Titres of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in inflammatory bowel disease are not related to disease activity. QJM 1999;92:651-8.
106. Colombel JF, Reumaux D, Duthilleul P, Noel LH, Gower-Rousseau C, Paris JC, et al. Antineutrophil cytoplasmic auto-antibodies in inflammatory bowel diseases. Gastroenterol Clin Biol 1992;16:656-60.
107. Reumaux D, Colombel JF, Delecourt L, Noel LH, Cortot A, Duthilleul P. Anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibodies (ANCA) in patients with ulcerative colitis (UC): influence of disease activity and familial study. Adv Exp Med Biol 1993;336:515-8.
108. Young CA, Sonnenberg A, Burns EA. Lymphocyte proliferation response to baker's yeast in Crohn's disease. Digestion 1994;55:40-3.
109. Shanahan F, Duerr RH, Rotter JI, Yang H, Sutherland LR, McElree C, et al. Neutrophil autoantibodies in ulcerative colitis: familial aggregation and genetic heterogeneity. Gastroenterology 1992;103:456-61.
110. Folwaczny C, Noehl N, Endres SP, Heldwein W, Loeschke K, Fricke H. Antinuclear autoantibodies in patients with inflammatory bowel disease. High prevalence in first-degree relatives. Dig Dis Sci 1997;42:1593-7.
111. Yang P, Jarnerot G, Danielsson D, Tysk C, Lindberg E. p-ANCA in monozygotic twins with inflammatory bowel disease. Gut 1995;36:887-90.
112. Taylor KD, Plevy SE, Yang H, Landers CJ, Barry MJ, Rotter JI, et al. ANCA pattern and LTA haplotype relationship to clinical responses to anti-TNF antibody treatment in Crohn's disease. Gastroenterology 2001;120:1347-55.
113. Aitola P, Miettinen A, Mattila A, Matikainen M, Soppi E. Effect of proctocolectomy on serum antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with chronic ulcerative colitis. J Clin Pathol 1995;48:645-7.
114. Yang P, Oresland T, Jarnerot G, Hulten L, Danielsson D. Perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody in pouchitis after proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. Scand J Gastroenterol 1996;31:594-8.
115. Aisenberg J, Wagreich J, Shim J, Almer S, Peen E, Heimann T, et al. Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody and refractory pouchitis. A case-control study. Dig Dis Sci 1995; 40:1866-72.
116. Freeman HJ, Roeck B, Devine DV, Carter CJ. Atypical perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibodies after colectomy in inflammatory bowel disease. Can J Gastroenterol 1997;11: 305-10.
117. Kaditis AG, Perrault J, Sandborn WJ, Landers CJ, Zinsmeister AR, Targan SR. Antineutrophil cytoplasmic antibody subtypes in children and adolescents after ileal pouch-anal anastomosis for ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1998;26:386-92.
118. Nielsen OH, Vainer B, Madsen SM, Seidelin JB, Heegaard NH. Established and emerging biological activity markers of inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2000;95:359-67.