

**Conclusiones:** La prevalencia media de los pANCA es muy reducida (5%) en los pacientes de nuestro medio con CU, siendo excepcional (< 1%) en aquellos que padecen una EC. Consecuentemente, la sensibilidad de los pANCA para el diagnóstico de CU (frente al de EC) entre los pacientes con EIIC es muy baja, si bien la especificidad es muy elevada (> 99%), por lo que un resultado positivo apoya con relativa seguridad el diagnóstico de CU.

#### TIEMPO DE TRÁNSITO OROCECAL Y SOBRECRECIMIENTO BACTERIANO EN LA ENFERMEDAD DE CROHN. IMPORTANCIA DE LA EXISTENCIA DE RESECCIÓN DE LA VÁLVULA ILEO-CECAL

U. Estada Gimeno, M. Mínguez Pérez, P. Almela Notari, V. Hernández Ramírez, B. Herreros Martínez, C. Amorós García, V. Sanchiz Soler, F. Mora Miguel y A. Benages Martínez

*Servicio Gastroenterología H. Clínico Universitario. Valencia.*

**Antecedentes:** En los pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) hemos observado una prevalencia mayor a la población general sana de tiempo de tránsito orocecal (TTOC) lento y de sobrecrecimiento bacteriano (SB).

**Objetivos:** Conocer la influencia que tiene la existencia o no de resección de la válvula ileo-cecal (RIC) en la presencia de TTOC lento y de SB en esta enfermedad.

**Métodos:** Estudio prospectivo del TTOC y de la presencia de SB, mediante la determinación del H<sub>2</sub> en el aire espirado (test del aliento), en 85 pacientes (42H/43M) con EC; 30 con RIC y 55 sin RIC. El grupo control (GC) lo constituyeron 40 voluntarios sanos (17H/23M). En todos los sujetos se evaluó la sintomatología mediante un sistema cuantificado antes y después del test. En los pacientes con EC se valoró la actividad de la enfermedad (CDAI) y el fenotipo según los criterios de Viena. Para comparar los resultados de prevalencia entre grupos se ha utilizado el estadístico  $\chi^2$ .

**Resultados:** Se han excluido 17 sujetos no productores de H<sub>2</sub> (6 C y 11 EC todos sin RIC). El TTOC del grupo control fue de 100,59 ± 33,75 min. En la Tabla se muestra la prevalencia de TTOC lento y de SB según la existencia de RIC. En función del patrón evolutivo, la prevalencia de TTOC lento y de SB fueron respectivamente: patrón inflamatorio (28%\* y 15,4%), estenosante (30%\* y 27,3%\*) y penetrante (12,5% y 25,9%\*). No se detectan diferencias para ninguno de los parámetros analizados en función de la gravedad según el CDAI, la localización de la enfermedad y la edad en el momento del diagnóstico. La presencia de síntomas en las 24 horas después del test fue mayor en la EC con RIC o sin RIC respecto al GC (26,7%\*, 29,5%\* y 8,8%\* respectivamente).

	TTOC lento	SB
Grupo C (n = 34)	2 (6,1%)	1 (2,9%)
EC sin RIC (n = 44)	10 (23,3%)	8 (18,2%)
EC con RIC (n = 30)	6 (23,1%)	9 (30%)*

\* p < 0,05 vs. grupo C

**Conclusiones:** La existencia de resección de la válvula ileo-cecal se asocia a una mayor prevalencia de sobrecrecimiento bacteriano, pero no de un TTOC lento. Las formas estenosante y penetrante presentan mayor prevalencia de SB respecto a la población general sana, y las formas inflamatoria y estenosante mayor prevalencia de TTOC lento.

#### VARIANTES DEL GEN CARD15/NOD2 EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN: PREVALENCIA E IMPLICACIONES CLÍNICAS

M. Álvarez L\*, J. Arostegui\*\*, M. Sans\*, D. Tassies\*\*\*, J.C. Reverter\*\*\*, J.M. Piqué\*, J. Yagüe\*\* y J. Panés\*

\*Gastroenterología H. Clínico de Barcelona. Barcelona, \*\*Laboratorio Inmunología H. Clínico de Barcelona. Barcelona, \*\*\*Hemostasia H. Clínico de Barcelona. Barcelona.

**Introducción:** Tres variantes dentro del gen CARD15/Nod2 (R702W, G908R, 1007insC) han sido descritas que confieren susceptibilidad a la Enfermedad de Crohn (EC). Estas variantes han si-

do asociadas con diferentes fenotipos. Sin embargo la frecuencia de las mutaciones y las consecuencias fenotípicas pueden variar en forma importante según la población estudiada.

**Objetivo:** Estudiar la prevalencia de las mutaciones R702W, G908R, 1007insC del gen CARD15/Nod2 en pacientes con EC esporádicos y evaluar sus implicaciones fenotípicas.

**Materiales y métodos:** Se recolectaron en forma prospectiva bajo consentimiento las muestras de ADN de 164 pacientes con EC y 108 pacientes controles sanos, pareados por edad y sexo, visitados en un hospital de referencia. La EC se categorizó según la clasificación de Viena. La genotipificación se realizó por medio de secuenciación del ADN.

**Resultados:** Los pacientes con EC tenían una edad de 36 ± 14 años (89 hombres y 75 mujeres). El tiempo de seguimiento de la muestra fue de 58 meses (1-384 meses). La presencia de las variantes se observó en 52 pacientes (31,7%) versus 15 pacientes en el grupo control (13,8%) (p = 0,001). Las mutaciones R702W, G908R y 1007insC se observaron en 30 (18,3%), 7 (4,2%) y 18 (10,9%) de los pacientes con EC versus 12 (11,1%), 3 (2,7%) y 0 de los pacientes controles respectivamente. Al evaluar el fenotipo se encontró que los pacientes portadores de alguna de estas 3 variantes presentan una significativa mayor afectación del íleon 47/52 (90,3%), que los pacientes sin variantes 78/112 (69%) (p = 0,007). En los pacientes con alguna de las variantes existe una tendencia hacia un debut más temprano de la enfermedad 28,5 ± 11 años versus 32,6 ± 14 (p = 0,09) que aquellos sin la mutación. No se encontró diferencias en el tipo de patrón de la enfermedad. Como hallazgo se encontró una mayor frecuencia de otra variante dentro del CARD15/Nod2, la R703C, en los pacientes con EC 6/164 (3,5%) versus 0% de los controles.

**Conclusión:** En un hospital de referencia español los pacientes con EC esporádicos presentan una mayor frecuencia de variantes del gen CARD15/Nod2 que la población control. La frecuencia es similar a otras poblaciones europeas. La presencia de estas variantes se asocia a una mayor frecuencia de enfermedad ileal.

## Enfermedad inflamatoria intestinal: Colitis ulcerosa y Enfermedad de Crohn: Tratamiento

#### ACTIVIDAD DE LA TIOPURINA METILTRANSFERASA (TPMT) Y MIELOTOXICIDAD DEBIDA A AZATIOPRINA Y 6-MERCAPTOPURINA

J. Gisbert\*, M. Luna\*, J. Mate\*, L. González-Guijarro\*\*, C. Cara\*\*\* y J. Pajares\*

\*Digestivo Hospital de la Princesa. Madrid,

\*\*U. de Toxicología Molecular Hepática Univ. Alcalá de Henares. Madrid,

\*\*\*Departamento Científico Celltech Pharma España. Madrid.

**Objetivos:** Evaluar si existe una relación entre la actividad de tiopurina metiltransferasa (TPMT) y la incidencia de efectos adversos, especialmente mielotoxicidad, en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con azatioprina (AZA) o 6-mercaptopurina (6-MP).

**Métodos:** Se determinó mediante un método radioquímico la actividad de TPMT en los eritrocitos de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que habían recibido o recibían actualmente tratamiento con AZA o 6-MP (n = 116), o que no habían sido tratados nunca con dichos fármacos (n = 97). Se estudió la relación entre diversas variables y los valores de TPMT y se evaluó la correlación entre éstos y la incidencia de efectos adversos.

**Resultados:** El valor medio de TPMT fue de 21,5 (desviación estándar, 5) U/mL hematíes (mínimo 7,8 y máximo 36,3). No hubo ningún paciente con niveles bajos (< 5) de TPMT, el 8% tuvo niveles intermedios (entre 5 y 13,7), y en el 92% se evidenciaron niveles elevados ( $\geq 13,8$ ). No se demostraron diferencias al comparar los valores de TPMT en función de las diversas variables consideradas (edad, sexo, tabaco, peso, tipo de enfermedad inflamatoria intestinal, tratamiento con 5-aminosalicilatos, esteroides o AZA/6-MP). Se describieron efectos adversos en 24 de los 213 pacientes (11%) que recibían AZA/6-MP (neutropenia 0,9% y pancitopenia 3,8%). Ninguno de los pacientes con efectos adversos tuvo niveles de TPMP anormalmente bajos (< 5), y tan sólo uno de los pacientes (4%) tuvo niveles intermedios (5-13,7). No se demostraron diferencias al comparar los valores medios de TPMT entre los pacientes que sufrieron o no efectos secundarios, tanto en general como al considerar la mielotoxicidad en concreto.

**Conclusiones:** En este estudio no se ha podido confirmar la utilidad de la determinación de la actividad de la TPMT para identificar a los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y riesgo de mielotoxicidad debida a AZA o 6-MP. Los controles analíticos periódicos deben seguir realizándose en estos pacientes a pesar de que la actividad enzimática de la TPMT sea normal.

#### COMPLICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS A TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO A LARGO PLAZO CON INFLIXIMAB EN PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CROHN: ESTUDIO CASO CONTROL

C. Saro Gismera\*, M. Lacort Fernández\*\*, C. A. Navascues\*, A. Álvarez Álvarez\*, A. González Bernal\*, R. García López\*, J. Pérez Pariente\*, A. Palacio Galán\* y A. Suárez González\*

\*Ap. Digestivo Hospital de Cabueñes. Gijón, \*\*UVI Hospital de Cabueñes. Gijón.

Varios estudios determinan la seguridad de infliximab. El objetivo de este estudio prospectivo, caso control, es evaluar y comparar efectos adversos al tratamiento con Infliximab y con Azatioprina en terapia continuada a largo plazo.

**Pacientes y métodos:** de 1999 a 2003 tratamos con infliximab 26 pacientes (50% varones). Edad media: 42 años (15-80); T medio evolución enf.: 11,41 años (1-24); A1 = 22 (84,6%); A2 = 4 (15,4%); L1 = 5 (19,2%); L2 = 4 (15,4%); L3 = 11 (42,3%); L4 = 6 (23,1%); B1 = 4 (15,4%); B2 = 2 (7,7%); B3 = 20 (76,9%). Media infusiones: 14 (2-18). Seguimiento medio: 22,34 meses (2-54). En todos se ha realizado previamente vacunación contra neumococo y profilaxis de Tb ante mantoux + (n = 7). Dosis e infusiones de inducción estándar y reinfusión cada 3 meses. Controles: 26 pacientes elegidos al azar por orden de aparición en consultas, en tratamiento con Azatioprina, emparejados por edad, sexo, fenotipo, t. de evolución y duración del seguimiento, sin diferencias significativas entre el grupo de tratamiento y el grupo control.

**Resultados:** Grupo de tratamiento.- 13 pacientes (50%) presentan 24 efectos adversos, la mayoría de ellos de carácter leve. Dos pacientes fallecen (7,7%) (1 IAM, 1 replicación virus B con hepatitis fulminante); 2 Reacciones severas a infusión; Reacción leve a infusión: 2 Cefaleas y 3 Mialgias; 2 ITU por E. Coli; 2 Sinusitis; 1 Rinitis; 1 herpes zoster intercostal; 1 hidrosadenitis; 1 infección dérmica por hongos en extremidad inferior; 1 flemón dentario; 1 colecistitis; 1 tendinitis dorso pié; 1 panadizo con linfangitis extremidad superior; 1 infección oral y 1 vaginal por candidas; 1 elevación de transaminasas (GOT:40; GPT:125). 10 pacientes elevan ANA (1/80-1/2560) con DNA negativo sin Lupus like. En el grupo control.- 14 pacientes (53,8%) presentan 18 efectos adversos. 3 exitus (11,5%) (Suicidio, TEPA, neumonía neumocócica); 4 ITU por E. Coli; 3 sinusitis; 1 Rinitis; 1 infección oral por candidas; 1 infección vaginal por candida; 1 colecistitis; 1 S. Gilbert; 2 epigastralgias; 1 infección por Varicela seguida de neumonía y sobreinfección por neumococo. Dif complicaciones: p = 0,403; 95% CI ( \_ 0,383 a 0,921); Dif mortalidad: p = 0,574; 95% CI ( \_ 0,101 a 0,177).

**Conclusiones:** En el grupo de pacientes tratados con infliximab, la mayoría de los efectos adversos han sido leves y controlados con tratamiento. No encontramos diferencias entre el grupo de tratamiento y el grupo control. Destacamos la presencia de dos neumonías por neumococo en el grupo control, y ninguna en el grupo de tratamiento, por lo que sugerimos la ventaja de vacunación en este tipo de enfermos.

#### EFECTOS ADVERSOS RELEVANTES DEL TRATAMIENTO CON AZATIOPRINA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

F. Bermejo San José, A. López Sanromán, D. Boixeda de Miquel, E. Carrera Alonso, L. Cid Gómez y A. García Plaza

Servicio de Gastroenterología Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

**Objetivo:** Conocer la frecuencia de efectos adversos (EA) relevantes debidos al uso de azatioprina en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de nuestro medio.

**Métodos:** Se analizaron los datos de 114 pacientes consecutivos (edad media 35 años, DE 13; 55% varones) tratados con azatioprina en nuestra consulta monográfica en los últimos 5 años: 75 enfermedad de Crohn, 37 colitis ulcerosa y 2 reservoritis. La dosis empleada osciló entre 1,5 y 2,5 mg/kg/día. Se definió como EA precoz aquel que aparecía en los primeros 3 meses desde el inicio del tratamiento, y tardío el ocurrido a partir de los 3 meses.

**Resultados:** se produjeron 25 acontecimientos adversos en 23 pacientes (20% de pacientes tratados, IC95%: 13-27%): 7,1% hepatotoxicidad (citólisis y/o colestasis), 6,2% toxicidad hematológica (leucopenia, neutropenia y/o anemia), 4,4% pancreatitis, 1,8% de infecciones graves (endocarditis) y 0,9% tanto de intolerancia digestiva (nauseas), como de hipertermia y alteración visual, respectivamente. Dos enfermos presentaron toxicidad tanto hepática como hematológica. El 19% de colitis ulcerosa y el 21% de enfermedad de Crohn presentaron EA (p = n. s.). Se objetivaron EA en el 27% (17-39%) de varones y en el 11% (5-23%) de mujeres (p = 0,06). Se dispuso de la determinación del enzima tiopurina-metiltransferasa (TPMT) en 14 pacientes (incluidos los 7 con toxicidad hematológica) y en todos los casos su actividad fue normal (media 24 U/ml hematíes; rango 16-32). El 84% de los EA fueron precoces, mientras que aparecieron tardíamente los 2 casos de endocarditis (a los 5 y 7 meses), y la toxicidad hepática y hematológica de un paciente (a los 6 meses ambas). La aparición de EA motivó la retirada del fármaco en 14 casos (61%) y la disminución de la dosis en otros 7 (30%); en 2 pacientes (9%) con hepatotoxicidad se optó por realizar controles sin modificaciones en la terapia.

**Conclusiones:** Se puede esperar la aparición de EA en uno de cada cinco enfermos tratados con azatioprina, pero globalmente sólo un 12% de los pacientes que reciben este fármaco precisan suspenderlo por intolerancia. El conocimiento de los niveles de actividad de la TPMT no exime de un adecuado control de los EA, que a partir del tercer mes puede relajarse aunque no abandonarse.

#### ELECCIÓN DE LA DOSIS DE AZATIOPRINA (AZA) O 6-MERCAPTOPURINA (6-MP) BASADA EN LA ACTIVIDAD DE TIOPURINA METILTRANSFERASA (TPMT): UN ESTUDIO PROSPECTIVO

J. Gisbert\*, M. Luna\*, J. Mate\*, L. González-Guijarro\*\*, C. Cara\*\*\* y J. Pajares\*

\*Digestivo Hosp. de la Princesa. Madrid, \*\*U. de Toxicología Molecular Hepática Univ. Alcalá de Henares. Madrid, \*\*\*Dept. Científico Celltech Pharma España. Madrid.

**Objetivos:** Evaluar prospectivamente si en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal la elección de la dosis de AZA o 6-MP basada en la actividad de TPMT previene la aparición de mielotoxicidad.

**Métodos:** Se determinó mediante un método radioquímico la actividad de TPMT en los eritrocitos de 131 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (99 con enfermedad de Crohn y 32 con coli-

tis ulcerosa) inmediatamente antes de que comenzaran a recibir tratamiento con AZA o 6-MP. La dosis de AZA (o 6-MP a dosis equivalentes) se eligió en función de la actividad de TPMT: < 5 U/mL → no se administró AZA; 5-13,7 U/mL → 0,5 mg/kg; 13,8-18 U/mL → 1,5 mg/kg; 18,1-26 U/mL → 2,5 mg/kg; ≥ 26,1 U/mL → 3 mg/kg. Un mes después de comenzar el tratamiento se determinó de nuevo la actividad de TPMT. Se ha evaluado la incidencia de efectos adversos durante un período de al menos 6 meses.

**Resultados:** El valor medio de TPMT basal fue de  $21,6 \pm 5$  U/mL hematíes (mínimo 8,2 y máximo 36,3). No hubo ningún paciente con niveles bajos (< 5 U/mL) de TPMT, el 6,9% tuvo niveles intermedios (entre 5 y 13,7 U/mL), y en el 93,1% se evidenciaron niveles elevados (≥ 13,8 U/mL). En los pacientes con enfermedad de Crohn los valores medios de TPMT descendieron tras un mes de tratamiento con AZA/6-MP (21,6 vs. 16,7 U/mL;  $p < 0,001$ ), mientras que en aquellos con colitis ulcerosa no se modificaron. Se describieron efectos adversos a la AZA/6-MP en 14 pacientes. En los 4 casos que sufrieron mielotoxicidad, los niveles basales de TPMT eran intermedios (1 paciente) o incluso altos (3 pacientes), pero ninguno tenía niveles anormalmente bajos (< 5 U/mL).

**Conclusiones:** En este estudio prospectivo no se ha podido confirmar que la determinación de la actividad de TPMT y la consiguiente elección de la dosis de AZA o 6-MP prevenga la aparición de mielotoxicidad en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, lo que recalca la necesidad de efectuar controles analíticos periódicos independientemente de dicha actividad.

#### ENFERMEDAD DE CROHN FISTULIZANTE ¿ESTAMOS UTILIZANDO LAS MEDIDAS DE EFICACIA TERAPÉUTICA ADECUADAS?

P. Nos, G. Bastida, J. Hinojosa, A. Rubin, B. Beltran y J. Ponce  
*Medicina Digestiva Hospital Universitario "La Fe". Valencia.*

Se ha acordado considerar el cierre fistuloso completo como objetivo primario en la enfermedad de Crohn (EC) fistulizante (*Gastroenterology* 2002;122). Se desconoce el grado de satisfacción del paciente con el tratamiento en esta indicación y su relación con la valoración objetiva del drenaje de las fistulas.

**Objetivo:** Analizar la concordancia entre la eficacia terapéutica objetiva de los inmunosupresores en la EC fistulizante con la satisfacción percibida por el paciente. Comparar estos datos con los resultados para otras indicaciones.

**Metodología:** Estudio prospectivo en 93 casos de tratamiento con azatioprina: 2-3 mg/kg/día. Edad media 30,2 años (48% varones). Duración del tratamiento: 24,8 meses (IC95%: 28,7-33,3). Seguimiento: 30,2 meses (IC95%: 25-35,4). En 21,5% casos la indicación fue EC fistulizante (perianal 90%). En el resto de indicaciones, la más frecuente fue corticodependencia (49%). Se definió y valoró remisión, recidiva y rendimiento terapéutico en cada indicación. En la enfermedad fistulizante se consideró remisión completa (cierre fistuloso) y remisión parcial (disminución de al menos 50% de su drenaje) y se valoró el rendimiento terapéutico como i) adecuado: remisión completa y no recidiva durante el seguimiento ii) intermedio: remisión parcial o recidivas controlables con antibióticos iii) fracaso: no remisión, retirada del tratamiento o recidiva clínica con necesidad de cirugía o anti-TNF. Todas las pérdidas se consideraron fracasos. Se consideró la satisfacción del paciente con el tratamiento mediante escala analógica (de 0 a 100) y se categorizó como i) adecuada: 100-66 ii) intermedia de 66 a 33 y iii) nula o fracaso de 33, a 0. La concordancia se analizó mediante el índice de kappa ponderado.

**Resultados:** En la enfermedad fistulizante, el rendimiento terapéutico fue adecuado en el 10% de los casos, intermedio en el 15% y fracaso en el 75%; en otras indicaciones fue adecuado en el 40%, intermedio en el 16% y fracaso en el 44% ( $p: 0,17$ ). El rendimiento terapéutico fue más adecuado en la indicación distinta a la enfermedad fistulizante (OR: 5,93-IC95%: 1,2-28,3). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la percepción de mejoría por el paciente entre las distintas indicaciones (OR: 1,9-IC95%: 0,6-5,8). La concordancia entre la percepción del paciente y la mejoría obje-

tiva fue  $k: 0,15$  (muy débil) en la indicación por enfermedad fistulizante y  $k: 0,24$  (débil) si la indicación era otra. El cierre completo de las fistulas se alcanzó en el 20% de casos, con recidiva posterior en el 60%. La causa más frecuente de fracaso en la indicación fistulizante fue la necesidad de anti-TNF (73%).

**Conclusiones:** La satisfacción del paciente con EC fistulizante que toma inmunosupresores es alta, pese a que las medidas objetivas de eficacia consideran que el tratamiento ha fracasado; sería adecuado, para una indicación de tratamiento más eficiente, valorar medidas de salud centradas en el paciente que consideren su percepción de beneficio.

#### FACTORES PREDICTIVOS DE COMPLICACIONES POSCOLECTOMÍA EN PACIENTES CON COLITIS ULCEROSA (CU)

J. Sánchez-Delgado\*, E. Domènech\*, M. Piñol\*\*, M. Rosinach\*, M. Mañosa\*, E. Cabré\* y M.A. Gassull\*  
*\*Digestivo Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona, \*\*Cirugía Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.*

La proctocolectomía total con o sin reservorio ileoanal (RIA) es la técnica quirúrgica de elección en la CU. La morbilidad postoperatoria se ha relacionado con el uso previo de esteroides pero no con otros factores clínicos y analíticos.

**Objetivo:** Evaluar la existencia de factores predictivos de complicaciones postquirúrgicas tempranas en pacientes con CU sometidos a colectomía.

**Material y métodos:** Se incluyeron 66 pacientes con CU colectomizados entre 1988 y 2002. Se registraron datos demográficos, referentes a la evolución y características de la CU, datos clínicos previos a la colectomía (IMC, índice de actividad de Truelove al ingreso y precolectomía), fármacos administrados previamente a la intervención (antibiótico, esteroides, AZA, CyA, tratamiento tópico), datos referentes a la intervención (indicación, tipo -con o sin RIA-, circunstancias -urgente vs electiva-) y datos analíticos preoperatorios. Se realizó análisis univariante y multivariante de regresión logística.

**Resultados:** La media de edad fue de  $43 \pm 17$  años. La indicación fue: 50% fallo tratamiento agudo, 30% fallo tratamiento crónico, 9% megacolon, 7% adenoma o neoplasia, 1% hemorragia masiva y 1% estenosis. El 29% de las colectomías fueron electivas, el 17% urgentes y el 55% preferentes (urgencia diferida). En 35/66 se practicó proctocolectomía con ileostomía definitiva y en 31/66 colectomía con ileostomía transitoria y fistula mucosa rectal. El 51,5% de los pacientes (34/66) presentó un total de 51 complicaciones, de las cuales 24 (47%) fueron consideradas como graves y se presentaron en 17 pacientes (26%). Se registraron 3 éxitos (4%). En el análisis univariante, los factores predictivos de complicaciones fueron el índice de Truelove al ingreso, la dosis de AZA, la existencia de megacolon y el tipo de colectomía, pero sólo la existencia de megacolon y la dosis absoluta de AZA resultaron factores predictivos independientes en el análisis multivariante. En el caso de considerar sólo las complicaciones graves, los factores predictivos fueron el megacolon, la dosis de prednisona y el no haber sido tratado con CyA, pero sólo el megacolon tóxico resultó ser factor predictivo independiente.

**Conclusiones:** La indicación de colectomía por megacolon tóxico es el único factor predictivo de morbilidad grave a corto plazo tras la colectomía en la CU.

#### MEJORÍA DE LA CALIDAD DE VIDA CON INMUNOSUPRESORES TIOPURÍNICOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

G. Bastida, P. Nos, F. Calvo, M. Aguas, B. Beltran, V. Garrigues y J. Ponce  
*Medicina Digestiva Hospital Universitario "La Fe". Valencia.*

Los inmunosupresores tiopurínicos, Azatioprina (AZA) y 6-mercaptopurina (6-MP), son fármacos ampliamente utilizados y de probada eficacia en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal

(EEI). Hay escasa información sobre la afectación de la calidad de vida en este grupo de enfermos.

**Objetivo:** Valorar la calidad de vida (CV) en los pacientes en los que se va a iniciar AZA o 6-MP y la repercusión que tiene el tratamiento sobre ella.

**Métodos:** Se incluyeron prospectivamente todos los pacientes en los que se indicó tratamiento con AZA o 6-MP (n = 43, mediana de edad de 35 años y 50% de varones). Ocho (19%) pacientes tenían colitis ulcerosa (CU) y 35 (81%) Enfermedad de Crohn (EC). Todos fueron tratados con AZA (2-3 mg/Kg/día) o 6-MP (1,5 mg/Kg/día). Las indicaciones más frecuentes de tratamiento fueron la corticodependencia (n = 19, 44%), prevención de la recurrencia post-quirúrgica (n = 12, 30%) y corticorresistencia (n = 6, 30%). La información que se recogió en el momento del inicio del tratamiento y a los seis meses fue: índices clásicos de actividad (PDAI en la EC fistulizante, CDAI en la EC inflamatoria y Truelove modificado en la CU) y CV mediante dos cuestionarios (uno genérico -SF-36- y otro específico -IBDQ-). Se definió la remisión clínica para cada indicación de tratamiento. Para calcular las diferencias en el tiempo entre las puntuaciones de los cuestionarios se utilizó el test de suma de rangos de Wilcoxon en el IBDQ y la t de student, con la corrección de Bonferroni en caso de ser necesario, en el SF-36.

**Resultados:** 21 pacientes alcanzaron 6 meses de seguimiento, 14 (67%) estaban en remisión clínica en este momento. La puntuación basal del IBDQ fue de 154, con afectación homogénea todas las dimensiones en comparación con pacientes inactivos. Los resultados obtenidos con el SF-36 mostraron afectación de las 8 dimensiones de CV valoradas en comparación con la población general española (*Med Clin* 1998;111:410-6). No se encontraron diferencias en la CV en relación con la indicación del tratamiento. La CV fue peor en los enfermos con EC que en los enfermos con CU, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. Tras 6 meses de tratamiento tanto los pacientes con EC como los pacientes con CU obtuvieron una importante (p < 0,05) mejoría en la puntuación total del IBDQ y de todas sus dimensiones: intestinal, sistémica, social y emocional. Durante el tratamiento con AZA o 6-MP mejoraron todas las dimensiones del SF-36, igualándolas a las de la población general española. Esta mejoría obtuvo significación estadística (p < 0,05) en la función social, función física, rol físico, salud general, vitalidad y salud mental.

**Conclusiones:** Todas las dimensiones de la CV están frecuentemente afectadas en los pacientes con EII que inician tratamiento con inmunosupresores tiopurínicos. El tratamiento es efectivo y las mejora significativamente.

#### SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO CON AZATIOPRINA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII). ¿SIRVE DE ALGO LA DETERMINACIÓN DE LA ACTIVIDAD DE LA TPMTE?

M. Mañosa, J. Sánchez-Delgado, M. Navarro, L. Fluvía, E. Domènech, E. Cabré y M.A. Gassull  
*Digestivo Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona.*

La utilidad de determinar la actividad tiopurin-metil-transferasa eritrocitaria (TPMTe) previo al inicio del tratamiento con azatioprina (AZA) se limita a excluir a aquellos pacientes con riesgo elevado de aplasia medular (TPMTe < 5 U/ml RBCs). Recientemente se ha apuntado la posibilidad de un mayor riesgo de hepatotoxicidad en pacientes con TPMTe elevada.

**Objetivos:** Evaluar: 1) La prevalencia de TPMTe baja en una serie amplia de pacientes con EII, 2) El perfil de seguridad a largo plazo del tratamiento con AZA y 3) La relación de la TPMTe basal con la mielotoxicidad y hepatotoxicidad.

**Métodos:** se evaluaron 99 pacientes afectados de EII consecutivos a los que se determinó la TPMTe basal por el método de Weinshilboum con ajuste al hematocrito y concentración de proteínas y que pudieron realizar un mínimo de 6 meses de tratamiento con AZA. Todos ellos siguieron controles clínicos y analíticos mensuales durante el primer año y trimestrales, posteriormente. Se evaluó la apa-

rición de toxicidad por AZA y se registró la conducta adoptada al respecto (expectante, reducción dosis, retirada AZA, reintroducción).

**Resultados:** Cuatro pacientes (4%) presentaron TPMTe < 5, contraindicando el tratamiento. El valor medio de TPMTe fue de 13,7 U/ml RBCs (rango 4-19,5). El tiempo medio de tratamiento (seguimiento) fue de 21,27 meses (rango 0-60). El 34% de los pacientes tratados (32/95) presentó 39 efectos adversos: 15% (14/95) mielotoxicidad (neutropenia, linfopenia, anemia macrocítica), 7% (7/95) hepatotoxicidad, 6% (6/95) intolerancia digestiva, 5% (5/95) pancreatitis aguda, 2% (2/95) cefalea, 2% (2/95) sd. flu-like, 1% (1/95) dermatotoxicidad, 1% (1/95) hepatitis colestásica y 1% (1/95) astenia. El 66% (21/32) de los pacientes con efectos adversos requirió la retirada definitiva de AZA; el 44% (17/39) de los efectos adversos se solucionaron con reducción de la dosis que pudo reintroducirse en 6 de ellos. El tiempo entre el inicio del tratamiento y la aparición de toxicidad osciló entre 60 y 540 días para la mielotoxicidad y 60-1100 días para la hepatotoxicidad. No se halló correlación alguna entre los niveles basales de TPMTe y la toxicidad general, mielotoxicidad o hepatotoxicidad.

**Conclusiones:** En nuestro medio y en pacientes con una enfermedad de base genética como la EII, la prevalencia de TPMTe baja es considerable, lo que justifica su determinación de forma sistemática. La hepatotoxicidad es un efecto adverso más frecuente de lo descrito y no parece estar en relación con una TPMTe elevada.

## Enfermedad inflamatoria intestinal: estudios experimentales / otras patologías intestinales

### EFFECTO ANTI-INFLAMATORIO DE UN PROBIÓTICO EN LA COLITIS EXPERIMENTAL POR TNBS EN RATA CON MICRO-COLONIZACIÓN CONTROLADA

M. Llopis\*, M. Antolín\*, F. Guarner\*, A. Salas\*\* y J.R. Malagelada\*

\*Aparato Digestivo Hospital Vall d'Hebron. Barcelona, \*\*Servei d'Anatomía Patològica Hospital Mútua Terrassa. Terrassa.

**Introducción:** Las lesiones inflamatorias inducidas por el hapteno TNBS presentan características histopatológicas similares a las de la enfermedad de Crohn (distribución parcheada, inflamación transmural). Diversas cepas del género *Lactobacillus* han demostrado actividad anti-inflamatoria *in vitro*, pero su aplicación *in vivo* ha resultado ineficaz tanto en el modelo del TNBS (Kennedy et al, *Scand J Gastro* 2000; 35: 1226), como en la enfermedad de Crohn (Pranteira et al, *Gut* 2002; 51: 405).

**Objetivo:** Estudiar el potencial anti-inflamatorio de *Lactobacillus casei* en la colitis por TNBS en un modelo de micro-colonización controlada (segmento colónico excluido).

**Material y métodos:** En ratas SD intervenidas quirúrgicamente para excluir un segmento de colon del tránsito intestinal (García-Lafuente et al, *Am J Physiol* 1997; 272: G10), se procedió a la descontaminación de la mucosa del segmento mediante lavado con antibióticos (50 mg/ml imipenem y 50 mg/ml vancomicina) y recolonización subsiguiente con flora standard (*Streptococcus sp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter aerogenes*, *Bacteroides fragilis* y *Bacteroides disastonis*, aisladas previamente de colon de rata). Se establecieron dos grupos (n = 15): el grupo control contenía la flora standard, y el grupo probiótico contenía la flora standard y además *Lactobacillus casei*. Todas las bacterias se inocularon a la concentración de 10<sup>9</sup> UFC/ml. A los 5 días de colonización del segmento se indujo colitis mediante 4,5 mg/ml de ácido