

**Conclusión:** Una proporción variable pero relevante de pacientes con enfermedad de Crohn que reciben tratamiento con infliximab pierden respuesta a este fármaco. Estos hallazgos pueden interpretarse de dos maneras diferentes, pero compatibles. La perspectiva positiva destacaría que la eficacia del infliximab es relativamente duradera, ya que la mayoría de los pacientes que responden inicialmente continuarán haciéndolo al cabo de un año de haber iniciado el tratamiento. La interpretación negativa, por su parte, señalaría que una proporción significativa de pacientes con enfermedad de Crohn –más del 10% por paciente y año de tratamiento– perderá la respuesta al infliximab a largo plazo y requerirá un incremento de la dosis o una disminución del intervalo de administración.

doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.071

### DÉFICIT DE VITAMINA B12 Y FOLATO EN LA ENFERMEDAD DE CROHN: INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO

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

*Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid*

**Objetivo:** La enfermedad de Crohn (EC) afecta con frecuencia el intestino delgado, lugar donde se absorbe el ácido fólico y la vitamina B12. El déficit de estas vitaminas puede asociarse a la aparición de alteraciones hematológicas y al incremento de los niveles de homocisteína, factor de riesgo de trombosis. Nuestro objetivo fue conocer la incidencia del déficit de estas vitaminas en pacientes con enfermedad de Crohn, y los posibles factores predictivos de aparición de dicho déficit.

**Métodos:** Estudio prospectivo durante 1 año en 96 pacientes con EC seguidos en consulta. Se consideró déficit de vitamina B12 y de folato los valores en sangre  $<200$  pg/ml y  $<3$  ng/ml, respectivamente. Se analizó la prevalencia y los posibles factores predictivos de aparición del déficit: resección de intestino delgado, localización de la EC, actividad de la enfermedad (índice de Harvey-Bradshaw), duración de la EC, sexo, edad, tabaco y necesidad de tratamiento de mantenimiento. Así mismo, se investigó la frecuencia de aparición de anemia macrocítica en los pacientes con déficit de vitamina B12 y/o folato, descartadas otras causas. Se utilizó como grupo control pacientes diagnosticados de Colitis Ulcerosa (CU) seguidos en nuestro centro ( $n = 61$ ). Se excluyeron los pacientes que estaban en tratamiento con vitamina B12 y/o ácido fólico, y aquellos que tenían otras causas potenciales del déficit distintas a la EC.

**Resultados:** La edad media fue de  $36,6 \pm 12$  años, 57% mujeres. Fumaban el 53%. La prevalencia del déficit de vitamina B12 en pacientes con EC fue del 17,7% (IC 95% 10,6–26,8%) comparado con el 3,3% (IC 95% 0,4–11,5%) en pacientes con CU ( $p = 0,007$ ). Con respecto al déficit de folato, la tasa de incidencia en EC fue del 15,6% (IC 95% 9–24%) comparado con el 4,9% (IC 95% 1–13%) en CU ( $p = 0,04$ ). El 17,6% (IC 95% 3,8–43%) de los pacientes con déficit de vitamina B12 y/o folatos presentaba anemia macrocítica. En el análisis univariado los únicos factores que se asociaron al déficit de vitamina B12 fueron la afectación del ileon (L1 o L3 de Montreal;  $p = 0,006$ ), la existencia de actividad de la EC (índice Harvey-Bradshaw  $>2$ ;  $p = 0,001$ ) y la duración (EC de larga evolución;  $p = 0,004$ ). En el estudio multivariante, los factores de riesgo para

el déficit de vitamina B12 fueron la existencia de afectación ileal (OR 9,86; IC 95% 1,2–80,8;  $p = 0,03$ ) y de actividad de la EC (OR 5,37; IC 95% 1,6–17,7;  $p = 0,006$ ). El único factor que se asoció al déficit de folato fue la existencia de actividad de la EC (OR 3,1; IC 95% 1,1–9,8;  $p = 0,03$ ).

**Conclusiones:** El déficit de vitamina B12 y el de folato aparecen en una proporción significativa de pacientes con EC y pueden asociarse a anemia. Estos hallazgos refuerzan la actitud de controlar estas vitaminas en los análisis que se realizan periódicamente a los pacientes. Los pacientes con mayor riesgo de déficit de estas vitaminas son aquellos con enfermedad activa, así como los que tienen afectación ileal en el caso del déficit de vitamina B12.

doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.072

### EFFECTO DEL TABAQUISMO SOBRE LA EVOLUCIÓN CLÍNICA A MEDIO PLAZO EN LA ENFERMEDAD DE CROHN DE DIAGNÓSTICO RECIENTE

Y. Zabana<sup>a</sup>, E. García-Planella<sup>b</sup>, M. Van Domselaar<sup>c</sup>, M. Mañosa<sup>a</sup>, J. Gordillo<sup>b</sup>, A. López Sanromán<sup>c</sup>, E. Cabré<sup>a</sup>, E. Domènech<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona

<sup>b</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

<sup>c</sup>Hospital Ramón y Cajal, Madrid

**Introducción:** El tabaquismo aumenta el riesgo de desarrollar enfermedad de Crohn (EC). En pacientes con EC, el tabaquismo se ha asociado a un patrón más agresivo de la enfermedad, especialmente cuando existe afectación ileal y en mujeres, pero los datos disponibles son todavía contradictorios.

**Objetivos:** Evaluar el efecto del tabaquismo activo y su abandono sobre el desarrollo de complicaciones propias de la EC y sobre los requerimientos terapéuticos en los primeros años de la enfermedad.

**Pacientes y métodos:** Se identificaron pacientes con EC diagnosticados entre enero 1994 y diciembre 2003 de las bases de datos de 3 centros terciarios. Sólo se incluyeron aquellos pacientes diagnosticados, tratados y seguidos en un mismo centro. Los pacientes sometidos a cirugía resecciva en los 3 primeros meses desde el diagnóstico fueron excluidos. Se registraron los datos demográficos, epidemiológicos y clínicos (incluyendo tratamiento con esteroides, inmunomoduladores –IMM–, agentes antiTNF o cirugía, así como cambios en la clasificación de Montreal durante el seguimiento). Se recogió una historia detallada del hábito tabáquico mediante revisión del historial médico y, en caso necesario, mediante contacto telefónico.

**Resultados:** Se incluyeron 236 pacientes (56% varones), seguidos una media de  $102 \pm 38$  meses. En el momento diagnóstico, 9% presentaban patrón penetrante y 12% estenosante, un 12% tenían enfermedad perianal y el 52% eran fumadores activos. Durante el seguimiento, 32% cambiaron su clasificación de Montreal (principalmente por desarrollo de complicaciones penetrantes, estenosantes–20%; o perianales–11%).

Los requerimientos terapéuticos fueron: 64% IMM, 19% antiTNF y 29% resección intestinal. Sólo un 14% de los fumadores abandonaron el tabaco (tiempo medio desde el diagnóstico  $44 \pm 32$  meses). El tabaquismo activo no se asoció a un mayor riesgo de desarrollar complicaciones de la EC, a mayores requerimientos de IMM o cirugía. Sin embargo, los fumadores requirieron un mayor número de cursos de esteroides ( $p = 0,005$ ) y hospitalizaciones ( $p = 0,025$ ), y una clara tendencia a mayores requerimientos de antiTNF ( $p = 0,055$ ). Cuando se excluyeron aquellos pacientes con EC

exclusiva de colon, el tabaquismo se asoció a mayores requerimientos de esteroides ( $p = 0,018$ ), antiTNF ( $p = 0,043$ ) y a un mayor riesgo de desarrollar enfermedad perianal ( $p = 0,04$ ) durante el seguimiento. El abandono del tabaco no se correlacionó con una evolución clínica mejor, si bien la mayoría de pacientes que abandonaron el tabaco lo hicieron tras el desarrollo de complicaciones.

**Conclusiones:** El tabaquismo activo se asocia a unos mayores requerimientos terapéuticos y un mayor riesgo de enfermedad perianal a medio plazo en pacientes con EC recién diagnosticada, especialmente en pacientes con afectación ileal.

doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.073

## EFECTO DEL TRATAMIENTO CON INFLIXIMAB EN LAS CONCENTRACIONES SÉRICAS DE FACTORES SOLUBLES ANGIOGÉNICOS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

A. Algaba<sup>a</sup>, P.M. Linares<sup>b</sup>, I. Domínguez<sup>b</sup>, I.D. Pousa<sup>b</sup>, F. Bermejo<sup>a</sup>, J.P. Gisbert<sup>b</sup>, P. Nos<sup>c</sup>, J.L. Rodríguez-Agulló<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Madrid

<sup>b</sup>Servicio de Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid

<sup>c</sup>Servicio de Digestivo, Hospital La Fe, Valencia

**Antecedentes y objetivos:** IFX es un anticuerpo monoclonal quimérico frente a TNF $\alpha$ , eficaz en el tratamiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). La eficacia de dicho tratamiento podría estar relacionada con la modificación de distintas proteínas angiogénicas, como son algunos miembros de la familia génica del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF y PlGF), las angiopoyetinas (Ang1 y Ang2) y su receptor (Tie2). Diversos estudios revelan un aumento de las concentraciones séricas de VEGF en pacientes con Enfermedad de Crohn (EC) en comparación con controles sanos, y únicamente existe un trabajo en el que se ha observado un decremento de las concentraciones séricas de VEGF en los pacientes con EC tras la infusión de IFX. Nuestro objetivo fue comparar las concentraciones de estas proteínas angiogénicas en pacientes con EII y en controles sanos y analizar su modificación durante el tratamiento con IFX.

**Métodos:** Estudio prospectivo y caso-control en 30 individuos sanos y 12 pacientes con EII que inician tratamiento con IFX en pauta de inducción+mantenimiento. Se obtuvo una muestra sérica de los individuos sanos y 4 de los pacientes con EII coincidiendo con los momentos previos a las 4 primeras dosis de IFX (semana 0, 2, 6, y 14). Las concentraciones de VEGF, PlGF, Ang1, Ang2 y Tie2 se determinaron mediante ELISA.

**Resultados:** Edad media de los controles  $43 \pm 13$  años, 50% varones. De los 12 pacientes con EII, 11 presentaban EC y 1 Colitis Ulcerosa; su edad media fue de  $35,4 \pm 8$  años, 75% mujeres, 50% fumadores y 50% en tratamiento concomitante con corticoides y azatioprina. En todos los casos hubo respuesta al tratamiento con IFX (CDAI/Truelove-Witts). Los pacientes con EII tuvieron concentraciones significativamente más altas de Ang-2 ( $p = 0,001$ ) y su receptor Tie-2 ( $p = 0,000$ ) que los controles. No se encontraron diferencias significativas para el resto de proteínas. En los pacientes con EII, se observó una tendencia a presentar valores más bajos de Ang1 que los controles. Las concentraciones de VEGF, PlGF, Ang1, Ang2 y Tie2, no se modificaron significativamente durante el tratamiento con IFX.

	VEGF (pg/ml)	PlGF (ng/ml)	Ang-1 (ng/ml)	Ang-2 (ng/ml)	Tie-2 (ng/ml)
Controles Sanos	$335 \pm 118$	$23 \pm 9$	$67 \pm 23$	$4 \pm 2$	$22 \pm 7$
Pre tratamiento	$333 \pm 206$	$21 \pm 10$	$56 \pm 17$	$9 \pm 6^*$	$80 \pm 46^*$
Semana 2	$231 \pm 159$	$19 \pm 7$	$55 \pm 19$	$8 \pm 7$	$73 \pm 47$
Semana 6	$284 \pm 206$	$17 \pm 6$	$49 \pm 19$	$8 \pm 5$	$74 \pm 47$
Semana 14	$321 \pm 221$	$18 \pm 6$	$45 \pm 17^*$	$8 \pm 4$	$70 \pm 41$

\*Valores significativos ( $p < 0,05$ ) respecto a los controles sanos.

**Conclusiones:** 1. Existen diferencias significativas entre las concentraciones séricas de Ang2 y Tie2 de los pacientes con EII y las de los controles sanos. 2. La eficacia del tratamiento con IFX no parece estar relacionada con modificaciones en las concentraciones de los factores angiogénicos, VEGF, PlGF, Ang1, Ang2 y Tie2, aunque es posible que se requiera un mayor tamaño muestral para confirmarlo.

doi: 10.1016/j.gastrohep.2009.01.074

## EFICACIA DE LA AZATIOPRINA Y LA MERCAPTOPURINA EN LA COLITIS ULCEROSA. REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

J.P. Gisbert<sup>a</sup>, P.M. Linares<sup>a</sup>, A.G. McNicholl<sup>a</sup>, J. Maté<sup>a</sup>, F. Gomollón<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de la Princesa, Madrid

<sup>b</sup>Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico Universitario, Zaragoza

**Objetivo:** 1) Revisar sistemáticamente la eficacia de la azatioprina (AZA) y la mercaptopurina (MP) en la colitis ulcerosa (CU); y 2) realizar un metaanálisis de los ensayos clínicos aleatorizados que evalúan la eficacia de la AZA o la MP en la inducción o el mantenimiento de la remisión clínica de la CU.

**Métodos:** Selección de estudios: que evaluaran el tratamiento con AZA o MP oral para la inducción o el mantenimiento de la remisión clínica de la CU. En el metaanálisis se incluyeron los ensayos clínicos aleatorizados que compararan AZA/MP frente a placebo o 5-aminosalicilatos. Estrategia de búsqueda: electrónica y manual. Evaluación de la calidad de los estudios: independientemente por dos revisores. Síntesis de los datos: por "intención de tratar".

**Resultados:** Se incluyeron 30 estudios no controlados (con un total de 1.632 pacientes) en la revisión sistemática. La eficacia media de la AZA/MP fue del 65% (IC 95% = 62–67%): 65% en la inducción y 76% en el mantenimiento de la remisión. Se incluyeron 7 estudios controlados en el metaanálisis (uno evaluó la AZA/MP únicamente en la inducción, 3 en el mantenimiento de la remisión, y 3 tanto en inducción como en mantenimiento). Tres estudios incluyeron un grupo control con placebo, y en 4 la mesalazina/sulfasalazina se empleó como control. 1) Inducción de la remisión: Cuatro estudios (incluyendo 89 pacientes tratados con AZA/MP) demostraron una eficacia media del 73%, frente al 64% en el grupo control (OR = 1,59; IC 95% = 0,59–4,29). 2) Mantenimiento de la remisión: Seis estudios (incluyendo 124 pacientes tratados con AZA/MP) demostraron una eficacia media del 60%, frente al 37% en el grupo control (OR = 2,56; IC 95% = 1,51–4,34). Cuando únicamente