

T E S I S D O C T O R A L

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL : EPIDEMIOLOGIA Y
VALORACION DE LA ACTIVIDAD

D. JOSE FRANCISCO MARTINEZ SALMERON

Esta Tesis ha sido financiada en parte por Beca del FISS nº
87/1314.

UNIVERSIDAD DE GRANADA

ACTA DEL GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA

Curso de 19 89 a 19 90

Folio 68

Número 156

Reunido en el día de la fecha el Tribunal nombrado para el Grado de Doctor de D. José Francisco Martínez Salmerón, el aspirante leyó un discurso sobre el siguiente tema, que libremente había elegido: "Enfermedad inflamatoria intestinal: Epidemiología y valoración de la actividad".

Terminada la lectura y contestadas la objeciones formuladas por los Jueces del Tribunal, este le calificó de APROBADO "Cum Laude" Unanimidad

Granada uno de Diciembre de 1989

EL PRESIDENTE,

El Secretario del Tribunal,

Juan F. Peña

Ramón Salmerón

Fdo.: Juan Fco Peña Angulo

Fdo.: RAMONDO GARCIA DEZ MORAZ

EL VOCAL,

EL VOCAL,

EL VOCAL,

Francisco Salmerón

J. Salmerón

Alfonso

Fdo.: A. S. Peña

Fdo.: SALMERON

FIRMA DEL GRADUANDO,

Salmerón



A mi esposa

A Pablo y Alberto

INDICE

Introducción.....	1
Prologo.....	2
Historia.....	4
A. Colitis ulcerosa.....	4
B. Enfermedad de Crohn.....	5
El problema de la nomenclatura.....	7
Estado actual de la EII.....	8
A. Etiología y patogénesis.....	8
A.1. Factores genéticos.....	9
A.1.a. Estudios familiares.....	9
A.1.b. Sistema HLA.....	10
A.1.c. Marcadores genéticos de las Ig.....	10
A.2. Factores inmunológicos.....	10
A.2.a. Inmunopatología local en EII.....	11
A.2.b. Papel de los mecanismos generales.....	12
A.2.c. Neutrófilos y macrófagos.....	13
A.3. Factores infecciosos.....	14
B. Diagnóstico.....	15
B.1. Signos y síntomas.....	15
B.2. Radiología.....	16
B.2.a. Enema opaco.....	16
B.2.b. Tránsito intestinal.....	18
B.3. Colonoscopia.....	18
B.4. Histopatología.....	19
B.4.a. Colitis ulcerosa.....	20
B.4.b. Enfermedad de Crohn.....	20

C. Nuevas tendencias en el tratamiento.....	20
C.1. Nuevos derivados salicílicos.....	21
C.2. Nuevos corticoides.....	22
C.3. Inmunosupresores.....	22
Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn ¿una ó dos enfermedades.....	24
Indices de actividad en la EII.....	25
Objetivos.....	28
Material y métodos.....	30
1. Epidemiología.....	31
A. Población y área.....	31
B. Verificación diagnóstica.....	31
C. Material.....	33
2. Indices de actividad.....	34
A. Indices clínicos.....	34
B. Indices analíticos.....	35
C. Endoscopia.....	37
D. Gammagrafía.....	38
Análisis estadístico.....	40
Resultados.....	41
1. Estudio epidemiológico.....	42
A. Colitis ulcerosa.....	42
B. Colitis indeterminada.....	42
C. Enfermedad de Crohn.....	42
2. Indices de actividad.....	44
A. Colitis ulcerosa.....	44
A.1. Índice clínico.....	44
A.2. Parámetros analíticos.....	44

A.3. Gammagrafía.....	45
B. Enfermedad de Crohn.....	45
B.1. Índice clínico.....	45
B.2. Parámetros analíticos.....	46
B.3. Gammagrafía.....	46
Discusión.....	48
1. Epidemiología.....	49
1.A. Problemas en epidemiología.....	49
1.A.1. Diagnóstico.....	49
1.A.2. Seguridad de los datos de incidencia.....	50
1.A.3. Prevalencia.....	50
1.A.4. Mortalidad.....	51
1.B. Epidemiología de la colitis ulcerosa.....	51
1.C. Epidemiología de la enfermedad de Crohn.....	54
1.D. Colitis indeterminada.....	57
2. Índices de actividad.....	58
2.A. Características de la población estudiada.....	58
2.A.1. Colitis ulcerosa.....	58
2.A.2. Enfermedad de Crohn.....	59
2.B. El problema del patrón estandar.....	59
2.C. Índices clínicos.....	63
2.C.1. Colitis ulcerosa.....	63
2.C.2. Enfermedad de Crohn.....	65
2.D. Parámetros analíticos.....	67
2.D.1. Velocidad de sedimentación globular.....	68
2.D.2. Hierro y hemoglobina.....	69
2.D.3. Plaquetas.....	71

2.D.4. Proteína-C-reactiva.....	72
2.D.5. Albúmina.....	74
2.D.6. Orosomucoide.....	76
2.D.7. Alfa-1-antitripsina.....	78
2.E. Valor de la gammagrafía con leucocitos marca- dos en la EII.....	81
2.E.1. Leucocitos: estudios de cinética.....	81
2.E.2. Marcaje celular.....	82
2.E.3. Problemas en el marcaje.....	83
2.E.3.a. Técnicas de separación.....	83
2.E.3.b. Test de control de calidad.....	84
2.E.3.c. Compuestos quelantes del In-111.....	85
2.E.3.d. Distribución y eliminación.....	87
2.E.4. Aplicaciones específicas en la EII.....	88
2.E.4.a. Enfermedad de Crohn.....	90
2.E.4.b. Colitis ulcerosa.....	92
2.E.5. Errores de interpretación.....	93
3. Discusión general.....	96
Conclusiones.....	100
Bibliografía.....	126
Agradecimientos.....	157

I N T R O D U C C I O N

Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, casi desconocidas hace 50 años, raramente enseñadas e infrecuentemente estudiadas, han surgido en las pasadas tres décadas como uno de los problemas más atractivos en la medicina.

Pocas enfermedades pueden ser tan devastadoras por su cronicidad, complicaciones, resistencia a la terapia produciendo un gran impacto sicosocial.

A la luz de los nuevos hallazgos casi todos los aspectos de la enfermedad inflamatoria intestinal requieren una nueva reevaluación.

El aumento de la incidencia en muchas partes del mundo, entre ellas nuestro entorno, la similitud en su presentación a pesar de las diferencias ambientales, étnicas, dietéticas y sociales, la frecuencia de afectación en personas jóvenes, el incremento en la agregación familiar, las posibilidades etiológicas de virus y bacterias, los nuevos conceptos inmunológicos y genéticos y la interacción de estos mecanismos con patógenos ambientales son una extraordinaria colección de temas que merece la pena estudiar.

Esta tesis versa sobre medios diagnósticos para la determinación de la actividad en la enfermedad inflamatoria intestinal; sin embargo la certeza absoluta en el diagnóstico es casi utópico, no importa cuanta información obtengamos, cuantas observaciones hagamos ó cuantos test realizemos. El objetivo es reducir el nivel de incertidumbre diagnóstica lo suficiente para tomar decisiones terapéuticas óptimas.

Desde hace dos décadas el desarrollo de nuevos test han incrementado nuestra capacidad de reducir la incertidumbre, y estos test han sido demandados cada vez más frecuentemente tanto por el médico como a veces por el propio paciente en la creencia de agotar todas las posibilidades, pero no es verdad que más pruebas conduzcan a mayor certeza; en ocasiones los test que pedimos no han demostrado en la práctica superioridad sobre otros que ya utilizamos y por tanto aquellos únicamente confirman los resultados de éstos.

Creo por tanto, que es tarea importante revisar el valor de los distintos métodos que se utilizan para la determinación de la actividad en la enfermedad inflamatoria intestinal en la seguridad de que muchos de los test no van a superar esta prueba y vamos a poder finalmente simplificar, sobre bases racionales el estudio de un paciente con esta patología.

Esta tesis, que sigue el esquema clásico de un estudio médico (introducción, material y métodos, resultados y discusión) consta de tres partes. Una revisión actualizada de la enfermedad inflamatoria intestinal, sobre todo en los temas donde más han cambiado los conceptos (inmunología, genética, tratamiento etc.). Un segundo aspecto que se ha incluido es el primer estudio epidemiológico de enfermedad inflamatoria intestinal realizado en la provincia de Granada, ya que antes de hacer en el Servicio de Digestivo éste y otras investigaciones que están en marcha quisi-

mos saber cual es la situación real de esta enfermedad en nuestro entorno. El tercer tema que es el nucleo de esta tesis es el estudio y determinación de la actividad en la enfermedad inflamatoria intestinal.

1. HISTORIA

1.A COLITIS ULCEROSA

Posiblemente nunca llegaremos a saber quien fue el primer médico que diagnosticó un paciente con colitis ulcerosa, porque aunque la enfermedad se empezó a nombrar de esta forma a mediados del siglo XIX, parece posible que su existencia fuese reconocida desde siglos antes.

Hipócrates (460-377 A.C.) aceptó que la diarrea no era una entidad única, aunque él no podía diferenciar las causas infecciosas. Aretaeus de Capadocia (80-138) describió varios tipos de diarrea, incluyendo uno caracterizado por "evacuaciones malolientes que ocurre predominantemente en adultos, más común en hombres que mujeres y ocasionalmente presente en jóvenes". Descripciones similares las hicieron médicos romanos.

Durante los siglos siguientes no se hizo prácticamente ningún progreso, hasta mediados del siglo XIX; Rokitansky en Viena había realizado casi 30.000 autopsias, separó de la disentería y fiebre tifoidea un grupo de pacientes con diarrea que catalogó de "inflamación catarral del colon" y en los que encontró con gran frecuencia úlceras múltiples (Kirsner, 1988). En otro continente, oficiales médicos del ejército de la Unión durante la Guerra Civil describieron los rasgos clínicos y anatomopatológicos de una "Colitis Ulcerosa" que aparecía en pacientes con diarrea crónica, pero en ausencia de estudios bacteriológicos no podemos descartar que algunos o todos fueran infecciosos (Crohn, 1967).

Mayo Robson realizó una colostomía en 1893 en un paciente descrito como colitis ulcerosa, trató localmente la enfermedad y después cerró la colostomía. La denominación de colitis ulcerosa estaba ya extendida y se publicaron múltiples descripciones de casos clínicos (Kirsner, 1988).

En 1895 Hale-White del Guy's Hospital describió la asociación de enfermedades hepáticas y colitis ulcerosa, posteriormente Lockart-Mummary en 1906 relacionó esta enfermedad con el carcinoma de colon al encontrar siete de ellos serie de 36 casos con colitis ulcerosa.

Desde entonces el interés sobre este tema no ha hecho más que crecer y prueba de ello es el enorme número de publicaciones que han ido apareciendo.

Uno de los hechos más importantes ocurrió en Estocolmo en 1941. Después del descubrimiento de la acción antibacteriana de la sulfonamidas éstas fueron ensayadas en casi todas las enfermedades inflamatorias. La Dra. Nanna Svart del Hospital Karolinska concibió la idea de combinar una Sulfonamida con un Salicilato para el tratamiento de la artritis reumatoidea.

Sin embargo las premisas de las que partió se han revelado posteriormente como falsas.

Inicialmente había encontrado diplostreptococos en las heces de pacientes con colitis ulcerosa, poco después vió que estos gérmenes eran muy frecuentes también en las heces y nasofaringe

de pacientes con artritis reumatoidea. Intentando establecer un vínculo entre las dos enfermedades, revisó las preparaciones histopatológicas de los pacientes del Hospital que habían tenido estos procesos y según afirma encontró gran similitud en los cambios que afectaban al tejido conectivo, que eran sorprendentemente los más llamativos, mientras las células epiteliales no mostraban cambios; por ello pensó en un fármaco que se creía actuaba de forma selectiva en el conectivo y que eran los salicilatos. Después, según relata produjo una enfermedad parecida a la artritis reumatoide humana inyectando cultivos de diplostreptococos obtenidos de la nasofaringe y heces de pacientes con esta enfermedad, por ello pensó en el origen infeccioso de la artritis reumatoidea. Como ya he mencionado, el único agente bactericida conocido eran las Sulfonamidas. Simultáneamente que utilizaba la Sulfipiridina en pacientes con artritis reumatoide, la empleó de forma ocasional en algunos pacientes con colitis y de forma sorprendente para ella algunos pacientes con la segunda enfermedad mejoraron mientras que no obtuvo ningún resultado en la primera.

Más tarde decidió combinar ambos fármacos en un único compuesto, pero a pesar de probar con oxidación, reducción, y acidificación no obtuvo una mezcla estable. Un día, de forma casual coincidió con un químico de la compañía Pharmacia de Upsala con la que empezaron a investigar obteniendo la unión de los dos fármacos a través de un puente diazo ($-N=N-$) naciendo la Salazopirina (Svart, 1988; Bachrach, 1988).

1.B. ENFERMEDAD DE CROHN

Crohn, Ginzburg y Oppenheimer (1932) no fueron los primeros que describieron esta enfermedad. En verdad la historia sugiere que la descripción inicial puede retrotraerse a Morgagni (1682-1771) quien en "De Sedibus et Causis Morborum" refleja la historia clínica de un paciente varón joven que murió de una perforación ileal y tenía úlceras ileales y engrosamiento de los nódulos linfáticos mesentéricos. Posteriormente se encuentran descripciones que podrían encajar en esta enfermedad, como las realizadas por Saunders y por Abercrombie en el siglo XIX (citados por Fielding, 1988).

Hay una historia muy curiosa que ocurrió en el año 1859 y de la que deriva una excelente descripción de esta enfermedad. En esta fecha murió de forma relativamente rápida una mujer joven llamada I. Bankes, estaba casada con un médico, el Dr. Swethurst. En una primera autopsia se encontró arsénico en su organismo, por lo que el esposo fue juzgado por asesinato. El juicio despertó mucha expectación en aquella época, sin embargo una segunda autopsia realizada por el Dr. S. Wilks reveló lo siguiente "el íleon estaba inflamado desde la válvula ileo-cecal hasta tres pies proximalmente, el ciego y todo el colon estaba afectado por úlceras de diverso tamaño y el mesenterio adherido por inflamación reciente. Tuberculosis fue excluida y no hay restos de arsénico". El esposo fue absuelto de este delito pero condenado por

bigamia (Fielding, 1988).

El primer autor que se acercó verdaderamente a la naturaleza de esta enfermedad fue el Dr. T. K. Dalziel, que en 1913 publicó en el British Medical Journal un artículo titulado "Enteritis Intersticial Crónica". El describe como en 1901 había visto a un paciente, médico de profesión quien tenía crisis de dolor cólico, acompañado ocasionalmente de diarrea y había sufrido una operación por oclusión intestinal encontrando que "la pared del intestino está completamente inflamada, en parte el peritoneo y el mesenterio parecen edematosos, pensamos que se trata de tuberculosis aunque todos los estudios patológicos han sido negativos". Además de éste, en su artículo recogía otros 12 casos con una patología parecida (Dalziel, 1913). Poco después en el Mount Sinai Hospital, Moschowitz en 1923 reflejó su interés describiendo cuatro pacientes con inflamación granulomatosa intestinal que no eran de etiología tuberculosa (Fielding, 1988).

Así llegamos al año 1925, Leon Ginzburg estaba estudiando este tema, en aquella fecha trabajaba como ayudante de un notable cirujano de la época que era el Dr. A. A. Berg. Varios años antes, Ginzburg y Oppenheimer, entonces un patólogo del Mount Sinai habían identificado varios casos de estenosis hipertrófica y ulcerada del íleon distal que terminaba abruptamente en la válvula íleo-cecal, habían excluido las causas específicas como amebiasis, tuberculosis, sífilis y actinomicosis. En 1930, Crohn tenía dos pacientes similares que fueron intervenidos por el Dr. Berg. Parece ser que los dos grupos se unieron por insistencia del Dr. Klemperer jefe del Departamento de Patología. La recopilación de estos casos se presentó el 13 de Mayo de 1932 en Nueva Orleans en la 83 Sesión de la Asociación Médica Americana en su sección de Gastroenterología y Coloproctología, fue titulada "Enteritis regional, una entidad clínica y patológica".

El Dr. Berg fue invitado a encabezar la lista de autores y fue él quien sugirió que ésta se hiciese por orden alfabético, pero aunque la mayoría de los pacientes eran suyos declinó el ofrecimiento de encabezar el trabajo (Fielding, 1988; Kirsner, 1988). Posteriormente fue publicado en JAMA alcanzando difusión mundial. Así fue como nació el epónimo de enfermedad de Crohn, que como vemos, muy bien pudiera haberse llamado, de no ser por la humildad de este gran cirujano, enfermedad de Berg.

2. EL PROBLEMA DE LA NOMENCLATURA

Antes de comenzar un estudio exhaustivo de los aspectos propuestos en esta tesis convendría asentar nombres y conceptos con los que despues vamos a trabajar.

En la revisión histórica anterior parece claro que no existe discusión en cuanto al nombre a emplear en la colitis ulcerosa, mayor dificultad ofrece en la que por ahora llamaremos enfermedad de Crohn.

De forma paralela a la publicacion de series amplias de este proceso, ha ido creciendo el numero de denominaciones habiendose recogido mas de 40 entre términos de referencia y epónimos (Hodgson, 1987); así entre los que han alcanzado notoriedad hallamos "ileitis terminal", "ileitis regional", "enteritis crónica cicatrizante", "ileitis crónica ulcerativa", "ileitis regional colon", "colitis granulomatosa", etc; y entre los epónimos "Enfermedad de Crohn", "Enfermedad CGO" (Crohn, Ginzburg, Oppenheimer), "Síndrome de Dalziel". Este último término alcanzó cierto predicamento en Escocia e Irlanda sugiriendo Fielding (1988) que se utilizase este nombre para todo el conjunto de la enfermedad y el de enfermedad de Crohn para la ileitis terminal exclusivamente.

A propósito de los epónimos, el comentario de Thomas Lewis (1944) parece apropiado: "El diagnóstico es un sistema más ó menos de adivinanza en el cual el punto final alcanzado es un nombre. Estos nombres aplicados a las enfermedades vienen a asumir la importancia de entidades específicas... mientras que son, en su mayor parte, nada más que conceptos inseguros y por ello temporales".

¿Como denominar entonces esta enfermedad?

Un epónimo parece en este caso más apropiado ya que todos los términos descriptivos tienen en este proceso grandes limitaciones, por tanto aunque posiblemente haría justicia histórica llamarlo Síndrome de Dalziel en un orden practico y por la difusión mundial alcanzada se continuará usando el término enfermedad de Crohn en esta tesis.

3. ESTADO ACTUAL DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Como introducción a este capítulo transcribiré parte del trabajo publicado por Crohn, Ginzburg y Oppenheimer (1932) en donde se aprecia, que a pesar de los años transcurridos se habían aproximado bastante a lo que hoy conocemos de la enfermedad.

"Nuestro objetivo es separar una entidad clínica específica de la que ya han aparecido algunas descripciones que se aproximan a nuestros casos. Nos proponemos estudiar en detalle los aspectos clínicos y patológicos de una enfermedad del íleon terminal, que afecta principalmente a jóvenes adultos, caracterizada por una inflamación cicatrizante y necrotizante subaguda o crónica".

"El íleon terminal es lo único afectado, el proceso comienza abruptamente, y en su máxima intensidad en la válvula ileocecal, disminuyendo gradualmente de forma ascendente hasta 20-30 cm"...

"En algunos de nuestros casos hemos encontrado lesiones aisladas separadas de la masa principal por mucosa sana. Estas áreas son en nuestra opinión lesiones precoces de la enfermedad".

"Una serie de ulceraciones pequeñas, lineales, asientan en los pliegues del borde mesentérico del intestino, el asa afectada adquiere la consistencia de una masa alargada blanda. No se ha encontrado perforaciones libres en esta serie".

"Microscópicamente no se han encontrado hechos específicos. En algunos casos la presencia de células gigantes es bastante apreciable... Estas células no son probablemente un hecho esencial de los cambios patológicos. Nosotros creemos que el intento por algunos autores de clasificar esta condición granulomatosa como una forma inusual de tuberculosis, fue hecho asumiendo que las células gigantes eran necesariamente evidencia de tuberculosis".

"La masa es del tamaño de una naranja, dolorosa, firme, irregular y levemente móvil"... "El tratamiento médico es puramente paliativo y de apoyo. El único adecuado es la resección quirúrgica del segmento afectado del intestino así como la válvula y su ciego".

3.A. ETIOLOGIA Y PATOGENESIS.

La etiología de la enfermedad inflamatoria intestinal a pesar de casi un siglo de esfuerzo, permanece desconocida, y por ello cualquier comentario sobre la patogenesis es, de alguna forma, especulativa. Algunas líneas tradicionales de estudio como las teorías sico-somáticas han perdido su vigencia; los factores inmunológicos parecen tener un papel importante, y aún los nuevos estudios microbiológicos son más esperanzadores que anteriormente en lo que se refiere a la enfermedad de Crohn.

Es por ello comprensible que nos detengamos únicamente en los datos más recientes de este capítulo.

Actualmente la hipótesis más factible en relación a la etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal, es que se

trata de enfermedades multifactoriales. Dentro de estos factores, se discutirán a continuación los aspectos genéticos, inmunológicos e infecciosos.

3.A.1. FACTORES GENETICOS

3.A.1.a. Estudios familiares

Varios estudios basados en poblaciones hospitalarias, y los pocos que se han basado en estudios epidemiológicos apropiados han confirmado ampliamente la conclusión de que la prevalencia de familiares, sobre todo de primer grado, de pacientes afectados de enfermedad inflamatoria intestinal, es más alta que la esperada.

Un estudio detallado de familias de 400 pacientes con enfermedad de Crohn en Holanda (Weterman y Peña, 1984) revela que el 8% tenía un segundo caso de esta enfermedad entre sus familiares de primer grado; un porcentaje similar es el encontrado por Mayberry y cols. (1980) en un estudio epidemiológico amplio; sin embargo varias series americanas aportan una incidencia mayor (17%) para la enfermedad de Crohn y del 13% para la colitis ulcerosa (Farmer y Michener, 1986).

Un dato importante es que en la mayoría de las familias hay un aumento de la incidencia de las dos enfermedades por encima de lo esperado (McConnell, 1980).

Al menos se conocen 51 familias con más de dos hermanos afectados (Weterman y Peña, 1984), mientras sólo algunos casos aislados de afectación de ambos cónyuges han sido publicados. (Craxi y cols., 1979; Lobo y cols., 1988).

Determinar la presencia de agregación familiar es un primer paso útil en la separación de factores genéticos y ambientales, aunque sólo produce una sospecha de que factores genéticos pueden estar implicados, puesto que las familias comparten ambos factores.

La importancia de los factores genéticos se pone de manifiesto en los estudios de gemelos homo y dizigotos.

La predisposición genética es apoyada por el alto grado de concordancia en gemelos homocigotos y el bajo grado en gemelos dizigotos. En un estudio de recopilación se encontró concordancia en el 85% (17 de 20 casos) en homocigotos versus 17% (1 de 6 casos) en dizigotos. En nueve la edad de aparición y la localización fueron las mismas (Weterman y Peña, 1986).

También se ha demostrado que la contribución genética es más fuerte en la enfermedad de Crohn que en la colitis ulcerosa. Sólo una pareja entre 16 homocigotas fue concordante para colitis ulcerosa y ninguna de 17 pares de dizigotos, en este mismo estudio 8 de 18 parejas de monocigotos fueron concordantes para enfermedad de Crohn y sólo 1 de 26 parejas en dizigotos (Tysk y cols., 1988). Especialmente importante es el artículo sobre concordancia de enfermedad de Crohn en gemelos que viven separados desde el nacimiento (Morichau-Beauchant, 1977).

Nunca se ha descrito un caso de una pareja de gemelos homocigotos en la que uno de ellos esté afecto de enfermedad de Crohn y el otro de colitis ulcerosa.

Begleiter y Harris (1985) analizan las familias holandesas con múltiples casos de enfermedad de Crohn de acuerdo al principio que para un rasgo genético multifactorial, el riesgo que un familiar de primer grado de un probando desarrolle la enfermedad puede ser estimado calculando la raíz cuadrada de la incidencia de esta enfermedad en la población general concluyen que la enfermedad de Crohn se adecúa perfectamente al modelo multifactorial.

3.A.1.b. Sistema HLA

En una recopilación de la mayoría de la series publicadas, Biemond y cols. (1986) examinan los HLA-A y HLA-B relacionados con la enfermedad inflamatoria intestinal y encuentra poca correlación. El riesgo de enfermedad de Crohn fue incrementado en individuos con HLA-A2 y disminuido en los que tenían HLA-A11.

Para la colitis ulcerosa el HLA-B27 y HLA-Bw15 incrementan el riesgo en la población de países del Oeste y el HLA-B5 en japoneses. El incremento relativo fue pequeño, en occidentales sólo entre 1.25 y 1.80 veces de la población general.

Estos datos indican que el antecedente HLA, influencia la capacidad de desarrollar una de las dos enfermedades en una forma muy limitada. Es posible que esta asociación sólo actúe modificando la respuesta a factores ambientales.

3.A.1.c. Marcadores genéticos de las inmunoglobulinas

Estos marcadores genéticos son expresados en las cadenas ligeras y pesadas de las inmunoglobulinas. Los genes de las cadenas pesadas están codificados en el cromosoma 22, y los genes de las cadenas ligeras en el cromosoma 14.

Kargnoff y cols. (1983) determinaron los haplotipos de los marcadores Gm de las inmunoglobulinas en 68 pacientes con enfermedad de Crohn, 39 con colitis ulcerosa y 1027 controles sanos. Los pacientes con enfermedad de Crohn tenían una frecuencia significativamente alta del fenotipo Gm a,x,f;b,g, y del haplotipo Gm a,x;g. Estos autores sugieren, que los genes unidos a Gm podrían determinar la especificidad de la respuesta de los anticuerpos. Sin embargo, aunque este campo era muy atractivo varios estudios posteriores no han podido confirmar ninguna asociación de haplotipos Gm con la enfermedad de Crohn (Biemond y cols., 1987).

3.A.2. FACTORES INMUNOLOGICOS

No hay duda de que existe un disturbio en la inmunidad de

los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, pero no se conoce si se trata de un factor primario ó secundario, algunas alteraciones ocurrirán también en otras enfermedades del aparato digestivo.

Hay que señalar que en la mayoría de los trabajos sobre inmunología se ha prestado poca atención a la correlación con el estado de la enfermedad, pocos autores indican exactamente la severidad del proceso, mientras que otros excluyen casos sin actividad. Por tanto la participación de mecanismos inmunes diferentes en estadios precoces o avanzados de enfermedad inflamatoria intestinal puede ser la razón para los resultados contradictorios.

3.A.2.a. Inmunopatología local en enfermedad inflamatoria intestinal (Lámina 1)

* Linfocitos T

Gran número de linfocitos T infiltran las capas profundas de la pared intestinal, especialmente en la enfermedad de Crohn. En la lámina propia las células T se distribuyen en pequeños agregados, mientras que bajo la base de las úlceras hay un predominio de células plasmáticas (Strickland, 1975).

Estudios inmunohistológicos con anticuerpos monoclonales a los sub-grupos de las células T, OKT4, OKT8, no encuentran alteración relevante en la tasa HELPER/SUPRESOR comparada con mucosa sana. En cuanto a su función algunos han encontrado una actividad supresora aumentada, otros la encuentran disminuida, pero para la mayoría es normal (Selby y cols., 1984).

Un dato importante es la observación que los linfocitos T de la lesión, aparentemente tiene una capacidad disminuida para la síntesis de Interleukina-2 (IL-2), la cual es un factor inmunorregulador importante; además, se ha visto que estas células responden pobremente a la IL-2 (Fiochi y cols., 1984).

Estos hallazgos indican una alteración en la regulación local inmune, pero aún es pronto para conocer si es primaria ó secundaria.

* Linfocitos B

A lo largo de tracto gastro-intestinal la mucosa del colon contiene el mayor número de células productoras de inmunoglobulinas por unidad de tejido. El predominio de los inmunocitos productores de IgA varía del 90% en el colon al 73% en el cuerpo gástrico.

Brandtzaeg y cols., (1987) observaron que tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa se produce un gran incremento de inmunocitos productores de IgG. En la mucosa adyacente a las úlceras, el número de inmunocitos IgA, IgM e IgG aumen-

ta en 10, 26 y 201 veces respectivamente; en la mucosa inflamada pero alejada de las úlceras la población de inmunocitos era el doble aproximadamente, de los cuales las células productoras de IgG fueron responsables de casi el 75% del incremento.

Por tanto, todo parece indicar, que la lesión inicial en la enfermedad inflamatoria intestinal está asociada con una respuesta inmune local intensificada, ya que el número de inmunocitos está elevado de forma apreciable.

Las dos clases de inmunoglobulinas poliméricas (pIg) son transportadas selectivamente a la luz del intestino, donde funcionan normalmente como una primera línea de defensa al realizar la exclusión inmune; sin embargo, se ha encontrado una desviación en las sub-clases de la IgA del tipo 2 hacia el tipo 1 así como una disminución en la expresión en la cadena J. Todo ello indica que existe un deterioro de la inmunidad secretoria; debido a ello, se establece una segunda línea de defensa por una respuesta de células productoras de IgG, ello y otros aspectos locales de la inmunidad pueden temporalmente ser protectores y realizar la eliminación inmune, pero a la larga contribuye a la persistencia de la inflamación y su severidad, esto puede contribuir al mantenimiento de un estímulo masivo de las células B en todas las capas del intestino que condiciona una sobreproducción local de IgG (Brandtzaeg y cols., 1987; McDermott y cols., 1986).

* Expresión del HLA-DR

El HLA-DR es expresado normalmente en el epitelio de los villis intestinales, pero no en la superficie del colon. En varias enfermedades intestinales la expresión DR está frecuentemente aumentada y aberrante (por ejemplo en la enfermedad celíaca).

Recientemente se ha encontrado expresión de HLA-DR en el epitelio del colon del 70% de los pacientes con colitis ulcerosa y en el 90% de los pacientes con enfermedad de Crohn, y además se observó que la expresión DR aumenta con la actividad (Selby y cols., 1983).

No se conoce como el aumento de la expresión DR en pacientes con estos procesos, influye en la regulación de la respuesta inmune local, pero el aumento de la presentación de antígenos es una posibilidad. Todos los datos apuntan a que la densidad de las moléculas de clase II es importante para la magnitud de respuesta inmune. El incremento, por tanto, de la expresión epitelial puede contribuir entonces a una hipersensibilidad hacia los alimentos y gérmenes y tal vez a un fenómeno autoinmune.

3.A.2.b. Papel de los mecanismos inmunorreguladores generales.

El número de linfocitos T es generalmente normal en sangre periférica de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. La proporción de T4, T8 es también normal (Strickland, 1975). La

proporción de linfocitos en las sub-poblaciones celulares de T4 y T8 definidas por otros marcadores fenotípicos (Leu 3, Leu 8, Leu 2, Leu 15) son igualmente semejante a los controles. Entonces los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, no presentan deficiencias de ninguna subpoblación conocida de linfocitos T (Selby y Jewell., 1983; James y cols., 1987); esto no quiere decir, sin embargo, que la población de linfocitos circulantes sea enteramente normal, por ejemplo se ha encontrado que los linfocitos en la enfermedad inflamatoria intestinal están más activados de lo normal como se determina por la presencia de linfocitos T9 (Raedler y cols., 1985).

Los estudios de la función linfocitaria han obtenido resultados conflictivos. Generalmente se utiliza una preactivación de las células del paciente con un mitógeno, por ejemplo la concavalina A y se prueba la capacidad de estas células de causar un incremento en la respuesta proliferativa de los linfocitos, usando este método se ha detectado una disminución de la actividad supresora, pero sólo en los pacientes con actividad inflamatoria sugiriendo que las anormalidades detectadas pueden ser secundarias a la propia actividad (Hodgson y cols., 1978).

También la capacidad de regular la producción de inmunoglobulinas por linfocitos B, ejercida por los T ha sido investigada, para ello se cultivan ambos tipos de células con un mitógeno, los resultados han sido semejante a los controles (Elson y cols., 1981).

3.A.2.c. Neutrófilos y Macrófagos

A pesar del incremento en el recuento de neutrófilos circulantes y la acumulación de estas células en la mucosa inflamada, muchos autores han postulado que puede haber un defecto en la función de los neutrófilos.

Así, se ha estudiado la adherencia, motilidad, fagocitosis y la actividad reflejada por la medida de radicales libres O_2 y H_2O_2 (Verspaget y cols. 1988), los resultados han sido enormemente discrepantes. Estudios recientes usando granulocitos marcados con indio-111, han mostrado que la motilidad es normal, ya que los leucocitos migran antes de las 4 horas a las zonas de inflamación y posteriormente atraviesan la mucosa hacia la luz (Saverymuttu y cols., 1985b).

Los macrófagos del intestino son una población heterogénea en lo que se refiere a morfología, fenotipo y función; poco es conocido excepto que en su mayoría derivan de los monocitos de sangre periférica. Durante una fase de actividad en la enfermedad inflamatoria intestinal, hay un incremento absoluto en el número de monocitos en sangre periférica, y además están en estado de activación, como se demuestra por el aumento de motilidad, capacidad de fagocitosis y liberación de enzimas lisosómicas.

Cuando la mucosa llega a estar inflamada hay un aumento generalizado en todas las sub-poblaciones de macrófagos, pero, aparecen dos sub-poblaciones que nunca están presentes en el tejido intestinal normal (RFD9 y 3G8). El significado de estas

células fenotípicamente distintas es desconocido, y en verdad, poco se sabe acerca de la capacidad funcional de los macrófagos intestinales (Jewell, 1988).

3.A.3. FACTORES INFECCIOSOS

El estudio del papel de la infección en la enfermedad inflamatoria intestinal, ha pasado por tres períodos. Al principio ambos procesos fueron confundidos con enfermedades infecciosas (colitis ulcerosa con disenteria y enfermedad de Crohn con tuberculosis); una vez separadas se continuó buscando un germen como factor etiológico. Después de una pausa de 30 años se ha producido un renovado interés en esta década.

Esto siguió a un intento exitoso de producir granulomas en ratas con tejido linfoide homogeneizado de pacientes con enfermedad de Crohn; posteriormente un nuevo homogeneizado de los granulomas de la rata fue inyectado en otra generación obteniendo igual resultado, por lo que se pensó que había un agente infeccioso en el tejido, posiblemente un virus RNA (Mitchell, 1970).

Sin embargo aunque se han intentado identificar partículas virales directamente y se han estudiado anticuerpos contra un grupo amplio de ellos no se han obtenido resultados satisfactorios, ni posteriormente nadie ha podido comprobar en otros laboratorios tales resultados (Bolton y cols., 1973).

Tampoco se han producido avances con los estudios bacteriológicos (Wensinck y cols., 1983), se ha especulado con la asociación con la toxina del *Clostridium difficile*, pero ésta sólo se ha encontrado elevada de una forma significativamente mayor que en controles sanos en fases de actividad, sobre todo después de la administración de antibióticos (Greenfield y cols., 1983).

Ultimamente se ha venido prestando atención a ciertas micobacterias, especialmente la micobacteria paratuberculosa (Yoshimura y cols., 1987): este agente se asocia a la enfermedad de Johne (enteritis progresiva crónica granulomatosa de los rumiantes). Dalziel en 1913 ya había observado las semejanzas entre este cuadro y los pacientes que estaba estudiando. Chiodini y cols., (1984) publicaron el aislamiento y crecimiento de una cepa de micobacteria obtenida de tejidos resecados en 2 pacientes con enfermedad de Crohn, de los 11 que fueron estudiados. La inoculación oral de este cultivo indujo granulomas en ganglios mesentéricos en cabras. Estudios posteriores identificaron el patógeno como *Mycobacterium paratuberculosis*.

El concepto de que este germen puede tener un papel en la enfermedad de Crohn se reforzó por la descripción de un brote de enteritis granulomatosa causada por *M. paratuberculosis* en una comunidad de macacos, algunos de los cuales mejoraron con rifampicina (McClure y cols., 1987).

Morgan (1987) cree que hay suficiente evidencia de que el *M. paratuberculosis* causa enfermedad de Crohn; él sugiere que la infección tiene lugar durante los primeros meses de vida con lo cual explica la incidencia familiar. Sin embargo no explica la

diferencia de gemelos homo y dizigotos.

A pesar de estas evidencias y del resurgir del interés sobre la etiología infecciosa, esta línea está abierta a muchas críticas. Estudios estadísticos usando agrupamientos tiempo-espacio no apoyan en modo alguno una causa infecciosa.

La microflora en la colitis ulcerosa no está alterada, si en cambio en la enfermedad de Crohn, pero esto puede deberse únicamente a un sobrecrecimiento bacteriano como se ha podido comprobar frecuentemente al hacer el test del aliento con glucosa, el número de colonias en tejidos no difiere tampoco en controles sanos (Keighley y cols., 1978).

Antes de finalizar este capítulo conviene recordar que la interpretación de los experimentos en los cuales se produjo una inflamación de tipo granulomatoso en animales puede ser cuestionada como prueba fehaciente, ya que los granulomas no son más que una respuesta específica a agentes insolubles (Thayer 1979).

3.B. DIAGNOSTICO

La enfermedad inflamatoria intestinal es muy difícil de definir, ya que no existe un único patrón clínico ni parámetro que pueda considerarse como patognomónico; por ello el diagnóstico se hace valorando en conjunto los datos aportados por la clínica, radiología, endoscopia y el análisis histológico.

3.B.1. Signos y Síntomas

Un grupo de gastroenterólogos que tratan habitualmente pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal indican que los hechos clínicos eran de valor diagnóstico en 81% de los pacientes (Myren y cols., 1979), a veces sin embargo se presta poca atención a la historia clínica en comparación a la radiología y endoscopia. Como en otras áreas de la medicina se puede decir que la historia clínica no estaba de moda para el diagnóstico científico. Esto es comprensible, en parte, porque no hay un cuadro clínico estandar, ya que los síntomas no dependen únicamente de la enfermedad en cuestión, sino también de su historia natural, lugar, extensión y actividad.

El síntoma habitual de comienzo es la diarrea sanguinolenta en la colitis ulcerosa, también en la enfermedad de Crohn suele aparecer diarrea, aunque no es tan frecuente y profusa, las deposiciones generalmente van acompañadas de sangre en la primera, mientras que en la segunda solamente en el 50% de los casos tienen algún grado de rectorragia, sobre todo cuando la enfermedad afecta al colon; la rectorragia importante ó masiva es rara en la enfermedad de Crohn.

Las heces pueden ir acompañadas de moco, nuevamente esto es más frecuente en la colitis ulcerosa.

Casi la mitad de los pacientes afectados de enfermedad infla-

matoria intestinal sufren dolor abdominal; en la colitis ulcerosa es transitorio, moderado, localizado en hipogastrio y se alivia con la defecación; por el contrario en la enfermedad de Crohn es más severo y continuo. Aún cuando el 30% de los pacientes con enfermedad de Crohn pueden no tener dolor, en otros es tan intenso que puede llegar a confundirse con un abdomen agudo.

Otros síntomas menos frecuentes son la fiebre y la pérdida de peso. En la enfermedad de Crohn, la patología anal se da con una frecuencia que varía entre el 12%-76% según las series, pero siempre constituye un dato importante para el diagnóstico diferencial (Myren y cols., 1979).

Por último hay que reseñar que ambas enfermedades pueden debutar con algunas de sus manifestaciones sistémicas, quedando los síntomas digestivos en un segundo término, por lo que, no raramente el primer especialista que vé a estos pacientes puede ser un dermatólogo ó un reumatólogo (Lamina 2).

El examen físico por lo general es normal entre los brotes de actividad, pero en éstos es muy útil, particularmente en las formas más severas donde podemos encontrar palidez, deshidratación, desnutrición, dedos en palillo de tambor y taquicardia.

En el examen abdominal puede haber dolorimiento a la palpación, generalmente en fosa ilíaca derecha, en la enfermedad de Crohn, donde se puede apreciar a veces una masa, lo cual es excepcional en la colitis ulcerosa (en este caso siempre debe alertar hacia un tumor). Finalmente la distensión del abdomen es más comunmente encontrada en la enfermedad de Crohn, cuando ocurre en la colitis ulcerosa indica un grado avanzado de actividad.

El examen no estará completo si no se examina la región anal y se inicia la búsqueda de complicaciones sistémicas.

3.B.2. Radiología (Lámina 3)

3.B.2.a. Enema Opaco

Se debe de hacer previamente una radiografía simple del abdomen, con la cual es posible obtener una aproximación de la extensión y severidad de la colitis. El colon es delimitado por gas y heces indicando el calibre de la luz, tamaño de la pared, haustraciones etc. Pero donde esta exploración adquiere toda su importancia es en pacientes con colitis severa y sospecha de complicaciones graves como megacolon ó perforación.

Cuando no hay una severidad extrema la mayor información se obtiene con el enema, principalmente con la técnica de doble contraste. El objetivo de esta exploración es múltiple.

En primer lugar, confirmar el diagnóstico clínico y aseverar la extensión y severidad de la enfermedad. Los cambios precoces sólo son vistos cuando se hace doble contraste; el patrón normal homogéneo es sustituido por una fina granularidad debido al edema de la mucosa, cuando la enfermedad progresa los gránulos tienden a confluír y la línea mucosa se vé engrosada y con pequeñas espí-

culas de bario. En una fase más avanzada se pueden ver grandes úlceras así como detectar la presencia de pólipos.

Se han intentado establecer parámetros para correlacionar los cambios radiológicos con la actividad inflamatoria, en este campo, aunque la técnica sea exquisita los resultados no han sido buenos. En los dos extremos de la escala es donde únicamente hay buena correlación, el paciente con granularidad mucosa tiene una baja actividad comparado con el que presenta pancolitis con úlceras profundas. Otros indicadores de severidad son la pérdida de haustración, estrechamiento y acortamiento de la luz, incremento de la distancia recto-sacral y pérdida de las válvulas de Houston.

El segundo objetivo es asegurar por exámenes seriados la evolución de la enfermedad. El examen radiológico puede ser adecuado en el seguimiento del paciente porque además de su capacidad de detectar cambios en las lesiones mucosas se pueden realizar comparaciones de las placas obtenidas en distintas fechas.

El tercer objetivo es detectar complicaciones; refiriendome de forma principal a la neoplasia de colon; sin embargo diferenciar una estenosis maligna de una benigna no siempre es fácil, esta última suele ser concéntrica, simétrica y la mucosa de los márgenes es parecida a la adyacente.

El cuarto objetivo es detectar cambios en la extensión de la enfermedad; en la enfermedad de Crohn es importante sobre todo detectar las recurrencias después de resecciones (Rutgeerts y cols., 1984) y en la colitis ulcerosa para apreciar cambios en la extensión de la enfermedad, aunque se creía que la colitis ulcerosa afecta desde el principio a un segmento dado del colon siendo el resto normal, se ha demostrado fehacientemente (Niu y cols., 1987) que la enfermedad puede extenderse con lo cual varía la historia natural y aumenta el riesgo de malignización.

El último objetivo es diferenciar entre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn. Los cambios precoces de la colitis granulomatosa son las úlceras aftoides. Estas pequeñas úlceras son mejor vistas de frente, su tamaño no excede los 3-5 mm, imagen es una pequeña mancha central de bario rodeada por un halo translúcido de 1-2 mm, son muy diferentes de la granularidad que aparece en la colitis ulcerosa.

Cuando las úlceras aumentan, pierden el halo y aparece un cráter claramente definido. Las úlceras abigarradas, las profundas, las ulceraciones intramurales y fisuras son manifestaciones de severidad. La enfermedad es habitualmente simétrica con afectación de un borde del intestino mientras que el opuesto permanece normal, la fibrosis, por tanto, conduce a estenosis con saculaciones.

Las imágenes de empedrado son más frecuentes en el intestino delgado que en el grueso, se forman por una red de fisuras que rodean islas de mucosa elevadas por la inflamación y el edema, no suele ser difícil identificarlas aunque a veces se puedan confundir con pólipos inflamatorios, los cuales son más raros en la enfermedad de Crohn.

La extensión de la enfermedad normalmente no es continua, dejando zonas sanas de mucosa completamente normal, generalmente afecta al colon derecho y en menor proporción al izquierdo, el

recto está habitualmente respetado (Simpkins, 1986).

3.B.2.b. Tránsito Intestinal

El íleon terminal es el segmento más frecuentemente afectado, pudiendo aparecer úlceras aftóides, fisuras, empedrado, estenosis y fístulas. En casos más avanzados el engrosamiento de la pared intestinal y la espasticidad produce el clásico signo de la cuerda de Kantor (Nolan, 1981; Herlinger, 1982).

La afectación del íleon terminal puede ocurrir en la colitis ulcerosa en continuidad con la afectación cecal, sin embargo el término de "ileitis de lavado retrogrado" es posiblemente equivoco puesto que anatomopatológicamente no existe una verdadera ileitis. El íleon en este caso está siempre dilatado, mientras que en la enfermedad de Crohn está disminuido de calibre es irregular (Simpkins, 1986).

3.B.3. Colonoscopia (Lámina 4)

Más de diez años después de la introducción de la colonoscopia flexible, la observación endoscópica del intestino inflamado es uno de los medios diagnósticos que aportan mayor información para estudiar la severidad y extensión de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Tanto el mayor entrenamiento de los endoscopistas como el desarrollo de nuevos endoscopios han reducido sustancialmente las molestias y el riesgo para el paciente.

El primer objetivo que se plantea, es el diagnóstico diferencial entre causas específicas y la enfermedad inflamatoria intestinal. El hallazgo de úlceras en sacabocados, profundascyo n un halo eritematoso debiera alertar sobre la posibilidad de una amebiasis, la cual puede no ser detectada en el examen de heces de rutina. En la esquistosomiasis pueden aparecer junto a las lesiones ulceradas gran cantidad de pólipos que la pueden confundir con la colitis ulcerosa. La colitis isquémica es caracterizada por márgenes claramente diferenciados y además del edema y la ocasional presencia de pseudomembranas se debiera demostrar la existencia de macrófagos cargados de hemosiderina en las biopsias (Haber, 1987).

La colonoscopia es muy útil también en diferenciar la colitis ulcerosa de la enfermedad de Crohn. En los estadios precoces el hallazgo de úlceras aftosas en la segunda y la friabilidad, eritema y pérdida del patrón vascular en la primera son frecuentemente invisibles en la radiología.

No hay lesiones patognomónicas de una u otra enfermedad, aunque el conjunto de ellas nos orientan en algún sentido.

Así, se describe en la enfermedad de Crohn la presencia de lesiones anales, predominio de afectación del colon derecho, casi siempre manteniendo el recto respetado, afectación discontinua con mucosa sana entre otras con lesiones, las mas frecuentes son

úlceras aftoides, grandes úlceras profundas y serpinginosas, fisuras longitudinales y empedrado (Tytgat y Van Offen, 1983).

En la colitis ulcerosa la afectación suele ser de colon izquierdo, con mayor intensidad distal, siendo las lesiones uniformes y continuas, sin respetar zonas de mucosa. Las lesiones más frecuentes son eritema, granularidad, friabilidad, erosiones, úlceras pequeñas y pseudopólipos (Holdstock y cols., 1984; Lorenz-Meyer y cols., 1985). No suele haber afectación anal, aunque en un 5% de los pacientes puede estar involucrado de forma secundaria a la colitis y se resuelve paralelamente a ésta.

Hay que enfatizar la necesidad de hacer biopsias en todas las exploraciones. Numerosos estudios han demostrado la presencia de lesiones histológicas en zonas de mucosa donde, tanto la radiología como a veces la endoscopia era normal.

Comparando las tres técnicas se ha demostrado que en el 38% de los pacientes la extensión era mayor que la demostrada con la radiología, esta proporción baja al 26% en la colonoscopia (Gabrielson y cols., 1979).

El conocer la extensión y localización tiene importancia práctica cuando consideramos opciones terapéuticas, pero sobre todo encaminados a decidir si estamos ante una pancolitis debido al riesgo de degeneración neoplásica que entraña.

Desde hace años se reconoce el riesgo de presentar cancer de colon en pacientes con pancolitis, ésto hace el seguimiento endoscópico una indicación importante de la colonoscopia. En uno de los estudios más amplios, Lennard-Jones y cols, (1983) hace un seguimiento durante 15 años a 303 pacientes con pancolitis. No detectaron ninguna neoplasia en los 10 primeros años de la aparición de los síntomas, después 10 pacientes sufrieron cirugía por cambios displásicos severos y en tres se encontró un carcinoma, seis se intervinieron por síntomas rebeldes a tratamiento y displasia de los cuales cinco presentaron carcinoma y cinco se intervinieron por carcinoma demostrado.

3.B.4. Fistopatología (Lámina 5)

Las biopsias colorrectales son de valor en confirmar la presencia ó ausencia de la enfermedad inflamatoria intestinal, diferenciar entre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn, excluir otros casos de colitis, monitorizar la respuesta de la terapia y detectar cambios displásicos ó carcinoma que pueden complicar la enfermedad de larga evolución.

Mientras los hechos histológicos de las distintas formas de colitis son característicos, ninguno son patognomónicos. Para mejorar el diagnóstico histológico, las muestras de biopsia deben ser adecuadas, se deben de tomar varios fragmentos y si es posible de áreas con distinto tipo de afectación, lo cual ayuda a determinar la extensión, tipo y distribución de la inflamación.

En un primer momento es conveniente excluir información clínica para obtener una mayor objetividad, pero en el análisis final, sin embargo, los hallazgos histológicos deben de ser correlacionados con la clínica, endoscopia y los demás datos.

(Malatjalian, 1987)

3.B.4.a. Colitis Ulcerosa

Destaca una inflamación difusa y confinada a la mucosa, excepto en casos de colitis fulminante en que la afectación se extiende a la submucosa y muscularis. La mayoría de los cambios característicos son vistos en la fase activa de la enfermedad. Se aprecia una congestión mucosa intensa, infiltración difusa linfoplasmocitaria y sobre todo de polinucleares en la lámina propia, criptitis y abscesos cripticos, reducción de la población de células caliciformes. Las criptas llegan a ser irregulares, dilatadas y ensanchadas.

En la fase quiescente la mucosa está atrófica, con acortamiento de las criptas que pueden contener células de Paneth (metaplasia), y la muscularis mucosae tiende a hipertrofiarse (Hamilton y Morson, 1985).

3.B.4.b. Enfermedad de Crohn

Los hechos morfológicos en tejido resecado de pacientes con ileitis terminal son tan característicos que el diagnóstico histológico es raramente equívoco. La descripción hecha en 1932 por Crohn y cols. ha sido escasamente mejorada. La característica esencial es el engrosamiento de la sub-mucosa, bien delimitada a la parte afecta, acompañada de edema, dilatación de linfáticos y fibrosis, la hipertrofia muscular y engrosamiento sub-seroso aparecen en estadios más tardíos. El grado de fibrosis es determinante en la aparición de estenosis.

Ulceraciones, presentes en casi todos los casos, pueden variar desde superficiales a profundas, éstas se extienden dentro de la submucosa y muscularis y conducen a la formación de abscesos intramurales y a la larga, fístulas. La hiperplasia del tejido linfoide es frecuentemente importante, así como el linfocedema.

Lockhart-Mummery y Morson (1960), establecieron claramente que los hechos descritos anteriormente podían ocurrir primariamente en el colon y describieron las características macroscópicas que se han mencionado ya al tratar la colonoscopia.

Los hechos microscópicos más representativos son la aparición de granulomas de tipo sarcoideo y los microgranulomas, sin embargo sólo pueden ser demostrados en el 60% de los pacientes (Malatjalian, 1987). Pero en ausencia de granulomas el diagnóstico puede ser hecho, como ha subrayado Morson (1972), por los hechos descritos anteriormente.

3.C. NUEVAS TENDENCIAS EN EL TRATAMIENTO

El tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal,

en este momento queda lejos del objetivo de intentar curar la enfermedad y vá dirigido hacia un control de los síntomas induciendo la remisión y a prolongar el periodo de bienestar. Desde hace muchos años contamos con la salazopirina y los corticosteroides que han probado fehacientemente su utilidad (Truelove y Witts, 1955; Summers y cols., 1979).

Sin embargo en los últimos años se ha producido un resurgir en el interés sobre el tratamiento debido a la aparición de nuevos compuestos, la mayoría derivados de los anteriores y que aún cuando no han supuesto una mejora en cuanto a los objetivos que he enumerado, si han disminuido los efectos secundarios.

3.C.1. Nuevos derivados salicilicos

La salazopirina ha sido utilizada en el tratamiento de los brotes agudos de colitis ulcerosa (Baron y cols., 1962) y de enfermedad de Crohn (Summers y cols., 1979). También disminuye el riesgo de recidivas en la colitis ulcerosa (Dissanayake y Truelove, 1973) pero no así en la enfermedad de Crohn (Summers y cols., 1979).

Cuando es ingerida alcanza el colon casi intacta y se rompe gracias a las bacterias colónicas en ácido-5-aminosalicílico (5-ASA) y sulfapiridina (SP). Mientras que el 5-ASA permanece en el colon, la sulfapiridina es absorbida y excretada por el riñón (Dissanayake y Truelove, 1973). De estas dos sustancias el 5-ASA es efectiva y la sulfapiridina parece ser que contribuye a la mayoría de los efectos secundarios (Azad-Khan y cols., 1977).

Con esta información se buscó desarrollar compuestos que pudieran liberar 5-ASA en un lugar elegido (íleon ó colon) y al prescindir de la sulfapiridina, tuviera menos efectos adversos manteniendo la misma eficacia.

Estas nuevas preparaciones pueden ser divididas en dos grupos; en el primero se mantiene la unión diazo (-N=N-) que será rota en el colon pero la molécula de 5-ASA vá unido a otro transporte distinto a la sulfapiridina. Estos fármacos son la olsalazina, en la cual la unión diazo enlaza dos moléculas de 5-ASA, balsalazina en la que la alanina actúa como transporte, y ácido salicilazobenzoico en la que el 5-ASA está unido a ácido paraaminobenzoico. De estas dos últimas existe poca información clínica (Bartalsky, 1982; Chan y cols., 1983).

La olsalazina sí ha sido más ensayada. Van Hogenzand y cols., (1985), estudiaron la biodisponibilidad de esta molécula en comparación con la salazopirina en un grupo de voluntarios. En ambos grupos se encontró una baja concentración en plasma de 5-ASA y la excrección en heces y orina fue similar, sin embargo la excrección se mantuvo durante 6 a 10 días en el grupo que tomaba olsalazina y 1 en el que tomaba salazopirina.

En ensayos clínicos se ha observado que la remisión y mantenimiento es superior al obtenido con placebo y similar al observado con la salazopirina. En un estudio con 160 pacientes con intolerancia ó alergia a salazopirina en los que se utilizó olsalazina, la droga fue bien tolerada excepto en un 12% de los pa-

cientes (Sandberg-Gertzen y cols., 1986).

Podemos concluir que se necesitan más ensayos antes de aceptar el uso de estos fármacos.

El segundo grupo son preparaciones en las cuales el 5-ASA está recubierta por una sustancia que la libera de acuerdo a mecanismos físicos ó químicos.

Destacamos la pentasa cuya membrana es una cubierta semipermeable de etilcelulosa (Mulder y cols., 1988), asacol en que la cubierta es una resina (Eudragit-S) y el claversal que presenta una cubierta entérica que libera la molécula de 5-ASA a un pH de 8.4. Estos dos últimos están en la actualidad comercializados existiendo gran cantidad de estudios en los que demuestran una eficacia similar a la salazopirina y menos efectos secundarios, aunque su costo es mayor (Riley y cols., 1988; Hanauer, 1989).

3.C.2. Nuevas preparaciones de corticoides

Tanto los corticoides orales como administrados por vía rectal, pueden suprimir la secreción adrenal. La absorción rectal es equivalente a un tercio de la dosis tomada oralmente (Powell-Tuck y cols., 1976) lo que puede producir efectos secundarios.

Una variedad de nuevos corticoides se ha desarrollado para aportar acción tópica esteroidea con alta eficacia y pobre absorción con lo que reducimos los efectos sistémicos.

Tixocortol se absorbe en escasa proporción y ha sido comparado con hidrocortisona (Hanauer y cols., 1986) siendo la eficacia de ambos similar. Un ensayo preliminar utilizando fluticasona en enfermedad de Crohn está pendiente de concluir (Hodgson).

Podemos colegir qué, aunque teóricamente prometedores estos nuevos fármacos tienen aún que demostrar su utilidad.

3.C.3. Inmunosupresores

Algunos estudios han demostrado que los fármacos inmunosupresores (azatioprina y 6-mercaptopurina) pueden ser beneficiosos en la enfermedad inflamatoria intestinal (O'Donoghue y cols., 1978; Present y cols., 1980). En estos trabajos mostraron que ambos reducían las complicaciones locales y sistémicas e inducían remisión. La azatioprina a dosis de 2 mgr./kgr. de peso tiene pocos efectos adversos, aunque se han descrito casos de pancreatitis.

En la actualidad se está dedicando mayor atención a la ciclosporina que es un inmunosupresor específico de linfocitos T, ampliamente utilizado en el campo de los trasplantes de órganos. Existen algunos estudios piloto (Brynskow y cols., 1989) en los que se observa una alta tasa de remisiones utilizando 5 mgr./kgr. de peso y día en pacientes resistentes a tratamiento habitual, por el contrario, Jewell y Baker, (1986) no han encontrado diferencias con el tratamiento estándar. Las series que se han pu-

blicado hasta ahora son cortas, la mayoría no controladas y con pacientes muy seleccionados a los que además se les administraba otros fármacos a dosis variable por lo que el beneficio de esta droga no ha sido determinado.

En el servicio de Aparato Digestivo de la C. S. Virgen de las Nieves estamos tratando cuatro pacientes con enfermedad de Crohn que presentaban un curso crónico continuo a pesar de recibir dosis altas de corticoides, empleamos una dosis variable para mantener los niveles séricos de ciclosporina entre 300 y 500 ngr./ml. (Gonzalez Molina y cols., 1988) con lo cual se evita la posibilidad de la complicación más grave y frecuente que es la nefrotoxicidad (Myers y cols., 1984). Hasta el momento (6 meses) están en remisión (Observación personal no publicada).

De acuerdo con Lennard-Jones (1989) creemos que las indicaciones son pacientes con enfermedad de Crohn ó colitis ulcerosa que rechacen cirugía con actividad severa recurrente que precisen dosis altas de corticoides ó no respondan a ellos y por supuesto futuros estudios controlados que puedan llevarse a término.

4. COLITIS ULCEROSA Y ENFERMEDAD DE CROHN ¿ UNA O DOS ENFERMEDADES ?

Desde la publicación de Lockhart-Mummery y Morson (1960) en la que describía la afectación del colon en la enfermedad de Crohn, se han producido controversias sobre la cuestión que encabeza este capítulo.

Aunque repasando lo escrito hasta ahora en esta tesis las diferencias parecen mayores que las semejanzas, el problema está lejos de resolverse (Walvoort y Peña, 1987; Shivanada y cols., 1987).

Para unos autores las semejanzas entre las dos enfermedades pueden reflejar únicamente las consecuencias de una afectación crónica del tracto intestinal; por ejemplo la presencia de anticuerpos circulantes anticolon en ambas enfermedades es debido a una respuesta secundaria a la inflamación de la mucosa.

Para otros la diferencia entre los dos procesos puede reflejar diferencias en la respuesta individual al mismo insulto, que puede ser genético o ambiental; una buena analogía es la lepra la cual es una enfermedad con un componente histológico granulomatoso en algunos individuos y un componente sistémico florido en otros (Hodgson, 1987).

En un nivel científico este dilema debe de suspenderse hasta que se conozca etiología, a falta de ello, el debate es intelectualmente estéril.

El médico que diariamente se enfrenta al paciente piensa que la discusión puede ser interesante pero que importa poco para la asistencia. Sin embargo el esfuerzo de distinguir en la clínica ambas enfermedades no es solo académico, sino también de tipo práctico, las indicaciones quirúrgicas y el tipo de intervención son completamente distintas en los dos procesos.

En grandes series, el 15% de los casos permanecen clasificados como colitis indeterminada, esto ocurre sobre todo cuando la inflamación es muy severa, pero a pesar de eliminar estos casos en un 5% no es posible diferenciarla a pesar de disponer de todos los datos clínicos, analíticos, radiológicos, endoscópicos y anatomo-patológicos (Price, 1978).

Esto que es uno de los argumentos de mayor peso entre los que creen que se trata del mismo proceso, podría deberse únicamente a una insuficiente sensibilidad de los medios actuales.

5. INDICES DE ACTIVIDAD EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA
INTESTINAL

El tratamiento de pacientes con enfermedad inflamatoria activa debe tanto al arte como a la ciencia (Chapman y Jewell, 1983). La razón de ello descansa en la impredecible y variable naturaleza del proceso. Sobre todo en la enfermedad de Crohn, el lugar y extensión de la afectación varía de forma importante pero los síntomas no se correlacionan con ello.

En la última década surgió una necesidad de definir y asegurar la actividad y remisión de estos pacientes por varios motivos. El primero es conocer el curso y racionalizar el tratamiento de la enfermedad de un paciente determinado, en segundo lugar es necesario asegurar objetivamente la eficacia de diferentes ensayos terapéuticos en esta enfermedad (Chapman y Jewell, 1983) y la tercera es intentar predecir recidivas (Wright y cols., 1987).

Para responder a estos objetivos nacieron los índices de actividad en la enfermedad inflamatoria intestinal.

Un índice es una combinación de factores de riesgo, y estos factores son atributos que un paciente muestra, por la experiencia y/o un estudio cuidadoso, que están relacionados al empeoramiento de su enfermedad. El fin de los índices es conocer la actividad, severidad y pronóstico de estos pacientes.

En la colitis ulcerosa estos términos van paralelos, no así en la enfermedad de Crohn; la enfermedad puede ser severa aún durante periodos de poca actividad ó incluso inactividad, por ejemplo la sintomatología producida por fístulas, estenosis fibrosas, deficiencias nutricionales, secuelas post-quirúrgica etc. Por el contrario, la enfermedad puede ser activa a pesar de mantener una condición clínica excelente (Maratka, 1981). La experiencia clínica nos ha enseñado que es posible un alto grado de bienestar aún cuando existan grandes alteraciones endoscópicas, posiblemente estos pacientes necesiten un tratamiento más vigoroso. En la tabla 1 se exponen los parámetros que definen actividad y severidad (Goebell, 1988).

Distinguir actividad y severidad es importante desde un punto de vista práctico. Los síntomas relacionados a la severidad pueden ser abordados con tratamiento sintomático ó quirúrgico, mientras que la actividad se beneficia únicamente de tratamiento antiinflamatorio.

Si revisamos la bibliografía vemos que existen un gran número de índices (clínicos, analíticos, endoscópicos, isotópicos).

El ideal debía de cumplir una serie de características (tabla 2) que lo convertiría en el patrón estandar. Ésto está lejos aún de alcanzarse.

Los parámetros clínicos tienen el gran inconveniente de la subjetividad, así cuando preguntamos por el estado general, la respuesta puede estar influida tanto por la personalidad del paciente como por factores externos (por ejemplo, efecto euforizante de los corticoesteroides), el que un paciente nos gradue su dolor de leve a severo es imposible de comparar con el de otro

paciente (Singleton, 1987).

La introducción de parámetros analíticos nació de la necesidad de tener datos más objetivos, algunos autores han combinado datos analíticos y clínicos (Van Hees y cols., 1980) y otros han prescindido completamente de estos últimos (André y cols., 1981; Wrigth y cols., 1987).

En general, los parámetros analíticos utilizados son reactivos de fase aguda que se modifican en respuesta a un gran número de estímulos, aunque por otra parte, deben correlacionarse con la actividad inflamatoria y no con la severidad.

En la actualidad la mayoría de los ensayos terapéuticos tienen el soporte de la endoscopia para la evaluación de los resultados (no se concibe un ensayo sobre úlcera ó esofagitis en los que no se mida la curación endoscópica, laparoscopia y/o biopsias en protocolos de hepatitis crónica), sin embargo en la enfermedad inflamatoria intestinal aún estamos trabajando con los índices clinico-analíticos, pero éstos no han demostrado fehacientemente su utilidad. Como se observará posteriormente la mayoría de las publicaciones han comparado unos parámetros con otros y en algunos casos (Best y cols., 1976; van Hees y cols., 1980) han tomado como base una graduación intuitiva y subjetiva del estado del paciente.

Desconozco algún estudio que utilice piezas quirúrgicas para comparar la actividad y un intento de compararla con la radiología tiene resultados decepcionantes (Goldberg y cols., 1979). El estudio radiológico infravalora tanto la extensión como la actividad en relación a la colonoscopia (Lux y cols., 1978; Gabrielson y cols., 1979; Elliot y cols., 1982; Holdstock y cols., 1984).

Tampoco la colonoscopia ha demostrado hasta ahora su utilidad como valor de referencia, posiblemente en la colitis ulcerosa se está cerca de una clasificación ampliamente aceptada aunque aún existen pocos estudios que la utilicen. En la enfermedad de Crohn el problema parece irresoluble debido, en primer lugar a la afectación por zonas y en distintos segmentos del tracto digestivo (cómo poder comparar la actividad del paciente afecto de enfermedad de Crohn ileal de aquel cuya afectación es de colon ó aún más difícil de la afectación de esófago y esómago; en segundo lugar la diferente naturaleza de las lesiones (¿se puede comparar una úlcera serpinginosa con una úlcera aftoide ó con una estenosis?); el tercer problema es que las lesiones suelen encontrarse localizadas en íleon y colon derecho difíciles de acceder por medio del endoscopio por lo que no cumple una de las propiedades del índice ideal que es la facilidad en la determinación, a ésto hay que añadir la dificultad de realizar la exploración en pacientes en los que exista una gran actividad inflamatoria agravado por el peligro de desencadenar complicaciones. Por último si consideramos que la enfermedad de Crohn afecta de forma transmural la pared intestinal, la vision endoscópica sólo ofrece un aspecto del proceso.

El último de los métodos de estudio propuestos es la gammagrafía con leucocitos marcados. Su base teorica no puede ser más simple, en la fase de actividad se aprecia histologicamente una infiltración de leucocitos, aislando éstos, marcandolos y rein-

yectandolos debemos de obtener un mapa exacto de la localización de la enfermedad y además la intensidad de la imagen debe corresponder con el grado de actividad, después los leucocitos pasan a la luz intestinal y la excrección fecal de radioactividad medirá también la intensidad de la inflamación, un factor importante es la nula molestia que el paciente sufre. Parece, por tanto, que hemos encontrado la piedra filosofal del estudio de actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal.

Sin embargo los resultados hasta ahora no han respondido a las expectativas creadas, ello es posiblemente motivado porque se trata de una técnica difícil de realizar, de hecho la mayoría de los grupos obtuvieron inicialmente resultados mediocres y en la actualidad han mejorado sensiblemente (Saverymuttu y cols., 1983a; Buxton-Thomas y cols., 1984).

Posiblemente en un futuro no muy lejano dispondremos de un método, que seguramente será isotópico, y mida con mayor exactitud la actividad con pocos inconvenientes, entonces podrá ser tomado como medida patrón en los estudios de investigación, pero dudosamente podrá ser de utilidad en el quehacer cotidiano del clínico.

OBJETIVOS

LOS OBJETIVOS QUE ESTA TESIS SE PROPONE ALCANZAR SON LOS SIGUIENTES:

- 1- Estudiar retrospectivamente la epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal en la provincia de Granada.
- 2- Encontrar un modelo endoscópico cuantitativo de actividad que permita utilizarlo como patrón estandar en la aseveración de la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal.
- 3- Estudio comparativo de los índices de actividad clínicos y analíticos con el modelo endoscópico y definir cuales deben aplicarse a la práctica habitual.
- 4- Estudio de una nueva técnica isotópica para determinar actividad y extensión de la inflamación comparada con los resultados de los índices clínicos, analíticos y con el modelo endoscópico.

M A T E R I A L Y M E T O D O S

1. EPIDEMIOLOGIA

1.A. Población y área estudiada.

La provincia de Granada se encuentra situada en el sureste de España, enclavada en la región de Andalucía. Tiene una extensión de 12.531 Km² y una población actual de 782.568, (62 por Km²). En 1975 eran 733.375 habitantes.

Su situación en la geografía se puede ver en la figura 1.

Se compone de 194 municipios, 5 de ellos mayores de 20.000 habitantes (población urbana) que son Motril, Baza, Guadix, Loja y la capital de la provincia que es la ciudad de Granada que cuenta con 256.073 habitantes (B.O.P., 1987).

La producción provincial es del 1.59% del total de la española y la renta per cápita sería de 63 dando a la media del país el valor 100.

La población no presenta en la actualidad movimientos migratorios importantes por lo que se puede considerar uniforme; existe una comunidad gitana fuertemente endogámica y cuyo nivel socio-económico está muy por debajo de la media provincial.

En la provincia existen dos hospitales mayores de referencia, (Ciudad Sanitaria Virgen de las Nieves y Hospital Universitario), dos hospitales básicos situados en las ciudades de Baza y Motril, hospital de San Juan de Dios perteneciente a la diputación provincial y hospital militar. Hay dos hospitales de carácter privado.

Los pacientes son atendidos por especialistas ambulatoriamente y pueden ser derivados por ellos al hospital, las exploraciones endoscópicas se realizan en instalaciones hospitalarias.

1.B. Verificación Diagnóstica.

Contactamos con los miembros de los servicios de Aparato Digestivo y Pediatría de los hospitales enumerados, revisamos los archivos de altas hospitalarias y consulta obteniendo los casos con diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal: enfermedad de Crohn, enfermedad de Crohn del intestino delgado, colitis de Crohn, enteritis regional, colitis granulomatosa, colitis ulcerosa y proctitis ulcerosa (Antes de 1979 constituían las condiciones enumeradas como 563.0-563.9 y 569.5 de la clasificación internacional de enfermedades en su segunda edición, 1973. Después de 1979 se enumeran en las categorías 555, 556 y 558.9).

Se obtuvo también un listado correspondiente a los archivos de endoscopia, radiología e histología cotejando finalmente los listados entre sí.

Consideramos colitis ulcerosa cuando existe historia clínica compatible que incluye diarrea con sangre y/ó moco ó rectorragia sin diarrea, los síntomas tienen un curso crónico con remisiones y exacerbaciones o un curso crónico continuo (Truelove y Witts,

1955). Al menos un examen endoscópico debe mostrar hechos característicos de colitis ulcerosa y la histología hechos característicos de cambios inflamatorios (Shivananda y cols., 1987).

De acuerdo a Calkins y cols. (1984) utilizamos tres categorías diagnósticas:

a) Definitiva: historia de diarrea, rectorragia ó ambas durante más de seis semanas; con una colonoscopia en donde se aprecie uno ó más de los siguientes hechos: friabilidad de la mucosa, hemorragias petequiales, ulceraciones con inflamación entre las úlceras; un enema de bario con evidencia radiológica de ulceraciones y/ó estrechamiento y acortamiento del colon; cambios macro y microscópicos en una pieza obtenida por resección quirúrgica, biopsia ó autopsia.

b) Probable: Una colonoscopia ó radiología compatible sin historia adecuada; historia clínica compatible con colonoscopia ó radiología dudosa (por ejemplo eritema de la mucosa y friabilidad como único hallazgo), hallazgos macroscópicos típicos con microscopía inespecífica.

c) Posible: cualquier informe (altas, endoscópico, histológico etc) compatible con colitis ulcerosa

El diagnóstico diferencial con la enfermedad de Crohn se hizo según los criterios de Lennard-Jones (1970, revisados en 1988). (Tabla 3).

Para incluir a los pacientes en el estudio era condición indispensable constatar coprocultivos negativos.

Para el diagnóstico de enfermedad de Crohn aplicamos los criterios de Lennard-Jones en la definición de los casos teniendo que ser compatible clínicamente y cumplir criterios radiológicos (Marshak y Linder, 1972) o macroscópicos (quirúrgico, endoscópico, anatomopatológico). (Morson, 1972).

- 1) Cuadro clínico con historia de dolor cólico abdominal, diarrea, a veces fiebre, pérdida de peso y ocasionalmente masa abdominal palpable.
- 2) Signos radiológicos: estenosis, rigidez, desestructuración de la mucosa, fístulas y lesiones asimétricas.
- 3) Signos endoscópicos: úlceras serpinginosas y/o aftóides, inflamación, afectación discontinua.
- 4) Aspecto en la laparotomía: engrosamiento de la pared intestinal, invasión de la grasa mesentérica, adenopatías, engrosamiento del mesenterio.
- 5) Cuadro anatomopatológico de granulomas epitelioides (sin caseum), inflamación transmural, acúmulos de linfocitos y úlceras fisurarias.

Utilizamos también tres categorías diagnósticas:

a) Definitivo: Pieza histológica característica

b) Probable: Signos compatibles radiológicos, endoscópicos ó macroscópicos y algún síntoma clínico

c) Posible: cualquier informe compatible con enfermedad de Crohn.

Los datos de cada paciente fueron recogidos por su médico y revisados por los autores, ningún paciente fue admitido en base al diagnóstico de su especialista, solamente se aceptaron los casos de las categorías definitivas y probables. Los casos indeterminados fueron revisados por un comité interdisciplinario formado por un clínico (M. Rodrigo), un endoscopista (R. Martín-Vivaldi), un radiólogo (M. Cubero) y un anatomopatólogo (R del Moral).

1.C. Material

El material presente aquí incluyen todos los pacientes conocidos de presentar colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y colitis indeterminada hasta el 31 de diciembre de 1988, se excluyeron los pacientes referidos de otras provincias, y para el cálculo de prevalencia se excluyó en la colitis ulcerosa a los pacientes a los que se les ha realizado proctocolectomía, y en conjunto a los pacientes fallecidos. La enfermedad puede estar activa o en remisión en el momento del estudio.

La incidencia se calcula desde el 1 de Enero de 1979.

2. INDICES DE ACTIVIDAD

Entre 1985 y 1988 estudiamos 115 pacientes de forma prospectiva, 69 tenían colitis ulcerosa y 42 enfermedad de Crohn; se eliminaron al no cumplir el protocolo a 31 pacientes quedando finalmente 40 diagnosticados de enfermedad de Crohn y 40 de colitis ulcerosa.

El diagnóstico se hizo usando los criterios clínicos, histológicos, radiológicos y endoscópicos descritos anteriormente. El diagnóstico diferencial se estableció según los criterios de Lennard-Jones (1988).

Antes de incluir a un paciente se le explica de forma comprensiva la naturaleza del estudio obteniendo el consentimiento escrito del paciente ó verbal ante un testigo de acuerdo a la declaración de Helsinki sobre ética en trabajos de investigación (1975) (Beauchamp y Cildress, 1981).

Se excluyeron a los pacientes con complicaciones que precisen tratamiento quirúrgico, mujeres embarazadas ó en periodo de lactancia y aquellos que no puedan comprender la naturaleza del estudio. En la colitis ulcerosa se excluyeron las proctitis y en la enfermedad de Crohn a los pacientes con afectación únicamente ileal.

2.A. Indices clínicos.

Con el diagnóstico de certeza establecido se procede a aseverar la actividad. En la colitis ulcerosa empleamos inicialmente la clasificación de Truelove y Witts (1955) (tabla 4), pero encontramos gran número de pacientes cuyos parámetros coinciden en parte en dos grupos (por ejemplo tenían 10 deposiciones sin fiebre, ó anemia importante sin repercusión), siendo difíciles de encuadrar, por ello utilizamos también el índice propuesto por el grupo del St. Mark's Hospital (Powell-Tuck y cols., 1978) (tabla 5) que combina datos subjetivos (estado general, anorexia, dolor abdominal) con otros objetivables (número de deposiciones, sangre en heces, temperatura etc.). Con este método obtenemos un número entre 0 y 24, que puede ser calculado en el transcurso de una entrevista.

En la enfermedad de Crohn utilizamos el índice americano, ó Crohn's disease activity index (CDAI) (tabla 6), para calcular este índice se requiere realizar un registro semanal, para ello se entrega a cada paciente una tarjeta donde anotará los parámetros diariamente recogiendo al final y haciendo el cálculo como se expone en la tabla 6, el límite para reflejar actividad es que sea mayor de 150 puntos ó la variación entre dos determinaciones de 60 puntos.

2.B. Índices analíticos.

Una vez finalizada la entrevista se procede a la extracción de 30 cc de sangre total con material desechable realizando las determinaciones de 8 parámetros analíticos que son: velocidad de sedimentación globular (VSG), hemoglobina (Hb), hierro (Fe), plaquetas (Th), albúmina sérica (Alb), alfa-1-glicoproteína ácida (orosomucoide), alfa-1-antitripsina (AAT) y proteína-C-reactiva (PCR).

2.B.1 Velocidad de Sedimentación Globular

Utilizamos el método descrito por Westergren. Con una jeringa exactamente graduada de 2 cc de cabida se toman 0.4 cc de una solución de citrato sódico al 3.8%, se aspira sangre hasta completar los 2 cc y se mezclan convenientemente.

Se aspira la sangre con las pipetas especiales enrasando al cero sin burbujas de aire y colocándose perfectamente en vertical sobre su soporte, se anota la hora.

Las pipetas de Westergren tienen una longitud de 30 cm. y un diámetro de 2.5 mm. con cabida en la parte graduada de 1 cc. dividido en 200 partes.

La lectura se hace a la hora y a las dos horas observando qué altura alcanza la columna de glóbulos en cada uno de esos momentos, se puede calcular el valor medio de las dos lecturas según la fórmula de Katz:

$$VSG = \frac{a + \frac{b}{2}}{2}$$

Los valores normales son 2-6 para el hombre y 3-8 para las mujeres.

2.B.2. Hemoglobina

Utilizamos sangre total heparinizada, mezclamos 20 landas de sangre con 10 cc de una solución salina isotónica 0.9% a la cual añadimos 6 gotas de un hemolizante y se lee automáticamente en un fotocolorímetro S-Plus STKR Coulter Counter de longitud de onda 540.

El valor normal es de 12-16 gr% en las mujeres y 14-18 en los varones.

2.B.3. Hierro

Utilizamos 10 microl. de plasma. El Fe^{+++} es separado de la transferrina por medio de una mezcla detergente en un medio ligeramente ácido, y es reducido a Fe^{++} con ácido ascórbico (85 ml de solución detergente se mezclan con una cucharada rasa de granulado de ácido ascórbico). El hierro forma un complejo de color con el cromógeno (Ferrozine 2.6 mmol/l, marca de fábrica de Hach Chemical Co., Ames, Iowa, USA).

Los reactivos son suministrados por Boehringer Mannheim y la lectura se realiza automáticamente por BM Hitachi System 737.

Los valores normales son 60-160 microgramos/dl para hombres y 40-140 para mujeres.

2.B.4. Plaquetas

Utilizamos sangre total heparinizada, mezclamos 10 landas de sangre con una solución salina isotónica 0.9% y se lee automáticamente con un analizador de plaquetas (Baker instrument, serie 810).

Los valores normales están comprendidos entre 150.000 y 400.000/mm³.

2.B.5 Albúmina

Se determina cuantitativamente por nefelometría; este método se basa en determinar el incremento de la dispersión de la luz por partículas suspendidas en solución como un resultado de complejos formados durante la reacción antígeno-anticuerpo (el anticuerpo es anti-albúmina humana, 5 ml como reactivo, y el antígeno es el suero problema), el incremento en la dispersión de la luz se convierte en una señal de pico cinética, la cual es función de la concentración de albúmina en la muestra. Después de la calibración, el analizador convierte automáticamente la señal del pico cinética en unidades de concentración.

El analizador utilizado es Array Protein System, Beckman y los reactivos son suministrados por Beckman Instruments.

Los valores normales tanto para hombres como mujeres es de 3.7-5.1 gr./dl.

Los valores obtenidos no se han comparado con otros métodos.

2.B.6. Alfa-1-glicoproteína ácida

Se determina cuantitativamente por nefelometría, este método ha sido descrito anteriormente, como anticuerpo utilizamos 5 ml. de anticuerpo anti-alfa-1-glicoproteína ácida con 0.1% de azida sódica como conservante.

El analizador utilizado es Array Protein System, Beckman y los reactivos son suministrados por Beckman Instruments.

Los valores normales son de 33-88 mgr./dl. en ambos sexos. Los valores obtenidos en nuestros pacientes se compararon con un método comercialmente disponible de inmunodifusión radial obteniendo un coeficiente de correlación de 0.966.

2.B.7. Alfa-1-antitripsina

Se determina cuantitativamente por nefelometría, este método ha sido descrito anteriormente, como anticuerpo utilizamos 5 ml. de anticuerpo anti-alfa-1-antitripsina con 0.1% de azida sodica como conservante.

El analizador utilizado es Array Protein System, Beckman y los reactivos son suministrados por Beckman Instrument.

Los valores normales son de 93-224 mgr./dl. para ambos sexos.

Los valores obtenidos en nuestros pacientes se compararon con los obtenidos por inmunodifusión radial (Endoplacas, Kallestad, Austin, USA) obteniendo un coeficiente de correlación de 0.965.

2.B.8. Proteína-C-reactiva

Se determina cuantitativamente por nefelometría, este método ha sido descrito anteriormente, como anticuerpo utilizamos una suspensión de partículas de poliestireno latex en tampón glicerina a pH 8.2 y liofilizado. Sensibilizados con IgG de cabra anti PCR humana.

El analizador utilizado es Tasomatic, Menarini y los reactivos son suministrados por Menarini Diagnos.

Deben considerarse normales los valores hasta 0.6 mg./dl. Los valores obtenidos no han sido comparados con otros métodos.

2.C. ENDOSCOPIA

A todos los pacientes se les hizo colonoscopia. Si el estado clínico del paciente lo permitía se intenta hacer colonoscopia total e ileoscopia, el ciego no se alcanzó en todos los casos (en 12 pacientes con enfermedad de Crohn y en 14 pacientes con colitis ulcerosa) bien por dificultades inherentes a la exploración como son la formación de bucles que dificultan el avance, intolerancia del paciente ó porque la actividad de la enfermedad fuera tal que existiese riesgo de provocar lesiones iatrogénicas.

Previamente a la realización de la prueba se le indica al paciente que durante los cinco días previos realice una dieta blanda exenta de residuos. Desde tres días antes se pone un enema

de limpieza diario, y la tarde antes de la exploración toma un preparado con 150 gramos de Senósidos (X-Prep).

Una hora antes de la exploración se premedica con 5 mgr de Diazepan y 15 mgr. de pentazocina I.M.

La exploración se realiza con un endoscopio Olympus CF 10L, y se efectua por cualquier miembro del staf de endoscopia que está compuesto por cuatro especilistas.

Utilizamos un sistema estandarizado de obtencion de datos. (Lorenz-Meyer y cols., 1985) (tabla 7)

1: El intestino accesible a la colonoscopia fue dividido en cinco segmentos: recto, colon izquierdo, colon transverso, colon derecho e íleon. La localización del endoscopio se aseguró en cada momento por las características de la visión endoscópica y por transiluminación.

2: La naturaleza de las lesiones mucosas fueron descritas uniformemente.

3: Evaluación del porcentaje de la superficie de los segmentos afectados, entre 0 (no lesion) y 10 (lesiones afectando al 100% de la superficie del segmento).

Una vez recopilados los datos procedemos a calcular la actividad inflamatoria.

En la colitis ulcerosa dividimos la actividad en cuatro grupos tal como se recoge en la tabla 8 (Farmer, 1985).

En la enfermedad de Crohn usamos un índice cuantitativo para calcular la actividad propuesto recientemente por Mary y cols., 1988. El Crohn's disease endoscopic index (CDEI) se describe en detalle en el capítulo 2.B de la discusión.

2.D. GAMMAGRAFIA

2.E.1. Separación de granulocitos y marcaje

La separación de leucocitos y su marcaje se realiza de acuerdo al método propuesto por Leddin y cols.(1987), en el que se han introducido algunas modificaciones cuyo objetivo se expondrá posteriormente.

Basicamente el método es el siguiente:

Se extraen 50 cc de sangre del paciente en una jeringa de plástico esteril utilizando una aguja de un calibre 19 G, previamente en la jeringa se han colocado 6 ml del anticoagulante ACD-B (Este se prepara con 22 gramos de citrato trisodico, 7.3 gramos de ácido cítrico, 22.4 gramos de dextrosa y completar hasta 1000 ml de agua).

Pasamos 10 ml de la mezcla a un tubo Falcón de 15 ml y se centrifuga durante 10 minutos a 1000 g. El plasma resultante se utiliza al final para resuspender y reinyectar.

Con una jeringa de 10 ml, tomamos 8 ml de Hespan (Hidroxietil almidón al 6% en cloruro sódico al 0.9%, Farmiberia S.A., Madrid) y se añaden dentro de la primera jeringa con el resto de la sangre sin hacer espuma, movemos suavemente. Dejamos la jeringa en posición verical durante 1 hora a temperatura

ambiente. Sustituimos la aguja por una palomita.

Sin alterar la posición vertical de la jeringa, deslizando suavemente el émbolo, pasamos el sobrenadante a un tubo Falcón de 50 ml. evitando en lo posible la contaminación hemática, nosotros no intentamos lisar los hematies como hacen algunos autores (Crama-Bahbouth y cols., 1989a) ya que hemos visto que los leucocitos pierden viabilidad. Centrifugamos a 200 g durante 5 minutos.

Decantamos el plasma sobrenadante y resuspendemos el botón leucocitario añadiendo 5 ml de solución de Hanks (a un frasco con 100 ml de solución de Hanks añadimos 1 ml de heparina al 1%). Se centrifuga durante 5 minutos a 200g y el resultado se marca con indio-111-oxina, para ello añadimos gota a gota la cantidad de isótopo, ésta varía entre 0.3 y 0.5 ml (según la edad y peso del paciente) de una solución de indio-111-oxina (Amersham Int. Código IN.ISP) que contiene 0.4-0.5 mCi de indio-111 (14.8-18.5 MBq.)

Incubamos durante 15 minutos a 37 grados, centrifugamos durante 5 minutos a 200 g, extraemos el sobrenadante y guardamos para calcular la eficiencia de marcaje. El botón leucocitario se resuspende con 4 ml. de plasma autólogo y se inyecta al paciente.

Con esta técnica obtenemos al menos un 68% de los leucocitos que hemos extraído del paciente, con una viabilidad del 99% de ellos y la incorporación del isótopo se hizo en, al menos un 80% de estos leucocitos. La dosis total de indio-111 inyectada en cada estudio fue entre 0.300-0.375 mCi dando una exposición de radiación en el principal órgano diana, el bazo, de 3 rad aproximadamente.

La eficiencia de marcado se verifica con un calibrador de dosis MicroCal (Picker).

2.E.2. Estudio gammagráfico

La gammacamara es del modelo CGR de campo grande con colimador paralelo de media energía conectado en línea con un ordenador Digital PDP-11 para proceso de la imagen.

Se realizan las gammagrafías a las 24 horas de la inyección en proyección anteroposterior y en ocasiones lateral.

La actividad se divide en cuatro grados (Lámina 6). (Saverymuttu y cols., 1986a)

- 0: No se detecta actividad anormal
- 1: Actividad anormal con una densidad menor ó igual a la médula ósea.
- 2: Mayor que la actividad de la médula ósea y menor ó igual a la del hígado.
- 3: Mayor que la del hígado y menor ó igual a la del bazo.

ANALISIS ESTADISTICO

Se detreminó la correlación de la actividad endoscópica y gammagrafica con los valores analíticos y clínicos mediante el test de correlación de Pearson.

Posteriormente separamos a los pacientes en cuatro grupos, inactivos, actividad leve, actividad moderada y actividad severa según la actividad endoscópica. Calculamos la media y desviación estandar de cada valor analítico en cada grupo y finalmente comparamos todos los grupos entre sí para comprobar la posibilidad de que alguno de ellos tenga suficiente poder para discriminar los grados de actividad. Para ello utilizamos como método estadístico la t de Student y el test de rank-sum Wilcoxon.

Se calcula, por último la sensibilidad y especificidad de cada test.

Los cálculos se hicieron mediante un paquete estadístico informático (Programa SPSS.PC, IBM)

Se considera significación estadística cuando $p < 0.05$. La correlación se estimó debil cuando estaba entre 0.2 y 0.5, moderada entre 0.5 y 0.8 y fuerte cuando era mayor de 0.8. (Morton y Hebel, 1988).

R E S U L T A D O S

1. ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO

1.A. Colitis ulcerosa

En base a los criterios propuestos hemos recogido 167 pacientes con colitis ulcerosa, de ellos 154 fueron diagnosticados después del 1 de enero de 1979.

Había 74 varones (44.3%) y 93 mujeres (55.7%) (Fig.2), la edad media era de 43.73 años (valores extremos de 12 y 83 años). En la figura 4 se aprecia la distribución por edades observando que no existe un grupo de edad específico de mayor riesgo.

En la tabla 9 se expone la distribución del número de pacientes por año y la separación por sexos.

En la tabla 10 y figuras 5 y 6 vemos la distribución de la incidencia anual. La incidencia media en estos 10 años es de 1.998/ 100.000 Hab./ año, si bien se aprecia claramente en la figura que la incidencia es ascendente.

En los 167 pacientes con colitis ulcerosa no ha habido fallecimientos, 3 han sufrido proctocolectomía, por tanto la prevalencia estimada es de 20.96/100.000 Hab.

En cuanto a la afectación el 24.7% de los pacientes presentaron una rectitis, el 59.4% una colitis izquierda y el 15.9% una pancolitis.

1.B. Colitis indeterminada

En 11 de los 257 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal no pudo hacerse el diagnóstico diferencial entre colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn por lo que queda como colitis indeterminada, a pesar de haber sometido estos casos a una exhaustiva revisión.

La edad media es de 39 años, hay 5 varones y 6 mujeres. En la tabla 9 se ofrece la distribución anual.

1.C. Enfermedad de Crohn

Hemos recogido 79 pacientes que cumplen los criterios de enfermedad de Crohn, 6 de ellos diagnosticados antes de 1979.

Había 36 varones (45.57%) y 43 mujeres (54.43%) (fig. 3). Las edades de diagnóstico estaban comprendidas entre 14 y 73 años con una edad media de 37.54 años.

En la figura 4 se aprecia la distribución por edades, como se puede ver no existe una especial predilección por ningún grupo de edad, a excepción de las extremas.

En la tabla 9 se encuentra la distribución de los pacientes por sexos y año de diagnóstico; y en la tabla 10 y figuras 5 y 6 la distribución de la incidencia anual.

La incidencia media es de 0.957/100.000 hab. y como podemos apreciar a permanecido estable en los 10 años de estudio.
Hubo 2 defunciones directamente atribuidas a la enfermedad, la prevalencia es de 9.84/100.000 hab.

2. INDICES DE ACTIVIDAD

2.A. COLITIS ULCEROSA

En la tabla 11 se detallan los resultados de los 40 pacientes estudiados. Endoscópicamente 16 pacientes estaban inactivos, 6 tenían actividad leve, 14 moderada y 4 severa.

Había 14 mujeres y 26 varones, con una edad comprendida entre los 13 y 74 años (edad media de 42.15 años). Los síntomas más frecuentes fueron diarrea mucosanguinolenta (91.3%) y dolor abdominal (84.05%). Los síntomas se desglosan en la tabla 12 según su localización. Existieron complicaciones en el 17.4% de los pacientes y fueron principalmente eritema nodoso, artritis y en 1 caso megacolon tóxico. Los hallazgos endoscópicos habituales son mucosa edematosa y congestiva (84.1%), friabilidad (73.9%), úlceras (84.1%), pseudopolipos (11.59%).

2.A.1. Índice clínico

La correlación de la actividad inflamatoria endoscópica con el índice clínico que hemos utilizado es excelente, alcanza un 0.9054 ($p < 0.0001$), la correlación del índice clínico con la gammagrafía es de 0.8198 ($p < 0.0001$), en ambos casos existía correlación estadísticamente significativa.

2.A.2. Índices analíticos

Como se aprecia en la tabla 13 la colonoscopia se correlaciona con todos los parámetros significativamente, pero esta correlación es débil en el caso de la hemoglobina, albúmina y plaquetas y moderada para la velocidad de sedimentación, hierro, proteína-C-reactiva, orosomucoide y antitripsina que es el valor que mejor resultados ofrece ($r = 0.7387$).

Como se aprecia en la tabla 13, la gammagrafía también obtiene correlación estadísticamente significativa con todos los parámetros analíticos analizados, a excepción de la hemoglobina.

Los valores medios y desviación estandar de cada parámetro analítico separados por grupos de actividad se muestran en la tabla 14. En la figuras 7 y 8 se aprecia la disminución en los valores medios de la hemoglobina, hierro y albúmina conforme aumenta la actividad y el aumento de los valores medios de la velocidad de sedimentación globular, plaquetas, proteína-C reactiva, orosomucoide, alfa-1-antitripsina.

En la tabla 14 se puede observar también que al comparar cada grupo de actividad con los demás no existe significación estadística y únicamente son capaces de discriminar el grupo de pacientes inactivos de los activos, pero no tienen suficiente poder para discernir a que grupo de actividad pertenece cada

paciente.

En la tabla 15 se reflejan las cifras de sensibilidad y especificidad.

2.A.3. Gammagrafía

La gammagrafía ofrece una excelente correlación con la colonoscopia (0.9115, $p < 0.0001$) en la determinación de la actividad, también, como hemos visto anteriormente se correlaciona con el índice clínico y con los parámetros analíticos, excepción hecha de la hemoglobina.

En cuanto a la correlación con la extensión, existe un falso positivo, y quince pacientes que estaban inactivos endoscópicamente fueron negativos para la gammagrafía.

Hubo un falso negativo, de los pacientes que tenían actividad endoscópica y la gammagrafía fue positiva (N=23), en 11 no existía concordancia con la extensión determinada por endoscopia y en 12 si la había.

En la tabla 15 se reflejan las cifras de sensibilidad y especificidad.

2.B. ENFERMEDAD DE CROHN

En la tabla 16 se reflejan los resultados de los 40 pacientes estudiados.

De los 40 pacientes había 27 mujeres y 13 varones con una edad comprendida entre 16 y 73 años (edad media 32.35 años). En 24 casos había afectación del íleon terminal demostrada bien por radiología ó por ileoscopia, en 25 casos existía afectación del colon ascendente, en 11 del transversal, en 17 del descendente y sigma y en 1 caso de recto. 13 pacientes estaban inactivos desde el punto de vista endoscópico.

Las complicaciones más frecuentes fueron artralgias en 4 casos (todas ellas tenían afectado el colon ascendente), eritema nodoso se vió en 3 casos, iridociclitis y uretritis en 1 caso. Patología anal se encontró en 2 casos y una neoplasia de ciego se encontró en un paciente con síntomas de más de 15 años de evolución.

Los síntomas más frecuentes y su relación a la localización de la enfermedad se describen en la tabla 17.

2.B.1. Índice clínico

Tomando como patrón estandar la colonoscopia, la correlación de ésta con el Crohn disease activity index (CDAI) es de 0.3932 ($p < 0.012$), la correlación de la gammagrafía con el CDAI es de 0.3737 ($p < 0.032$), en ambos casos alcanzó significación estadística.

tica si bien la correlación es debil.

2.B.2. Indices analíticos

La colonoscopia no ofrece correlación con la velocidad de sedimentación globular, con las plaquetas, con el orosomucoide, ni con la proteina-C-reactiva. Existe significación estadística, aunque con una correlación debil con la hemoglobina ($r=-0.3265$, $p<0.04$), con la alfa-1-antitripsina ($r=0.4583$, $n=24$). con el hierro ($r=-0.4430$, $p<0.004$) y con la albúmina ($r=-0.4522$, $p<0.003$). (tabla 18)

La correlación de la gammagrafía con los valores analíticos se muestran en la tabla 18.

Los valores medios y desviacion estandar de cada valor analítico separados por grupos de actividad se muestran en la tabla 19. En la figuras 9 y 10 se aprecia la disminución en los valores de la hemoglobina, hierro y albúmina conforme aumenta la actividad así como el aumento de los valores medios de velocidad de sedimentación, proteina-C-reactiva, plaquetas, orosomucoide y alfa-1-antitripsina.

Como vemos en la tabla 19 la hemoglobina, velocidad de sedimentación globular, plaquetas, proteina-C-reactiva, orosomucoide y alfa-1-antitripsina no tienen poder suficiente para diferenciar los grupos de actividad, ni aún los pacientes inactivos de los activos. El hierro y la albúmina son capaces de discriminar cualquier grupo con actividad de los pacientes inactivos ($p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.01$ para la albúmina; $p<0.05$, $p<0.05$, $p<0.01$ para el hierro) y tambien discrimina el grupo de actividad leve del grupo de actividad severa ($p<0.05$ para la albúmina y $p<0.01$ para el hierro), pero no diferencia el grupo de actividad leve del moderado ni moderado del severo.

En la tabla 20 se puede apreciar la sensibilidad y especificidad de los diferentes datos.

2.B.3. Gammagrafía

La gammagrafía ofrece una buena correlación con la colonoscopia ($r=0.6746$, $p<0.0001$, $n=33$) en cuanto a la actividad. Como hemos referido anteriormente no se correlaciona con el índice clínico (CDAI) y pobremente con los analíticos.

Posteriormente comparamos la extensión de la actividad que hemos encontrado en la colonoscopia con la hallada en la gammagrafía.

En los trece pacientes que la colonoscopia determinó que la enfermedad estaba inactiva la gammagrafía fue negativa en todos los pacientes, es decir no hubo falsos positivos; en dos pacientes que la colonoscopia mostraba actividad la gammagrafía fue negativa, eran, por tanto falsos negativos. No existía correlación con la extensión en ocho pacientes, y existía correlación en 10 pacientes.

En la tabla 20 se puede ver la sensibilidad y especificidad de este test.

D I S C U S I O N

1. EPIDEMIOLOGIA

Aunque la enfermedad inflamatoria intestinal no sea excesivamente frecuente, ni tiene una tasa de mortalidad alta, constituye un problema sanitario por varios motivos; afecta principalmente a pacientes jóvenes, su tratamiento requiere frecuentemente recurrir a cirugía, que en algunos casos incluye colectomía total y por haberse demostrado el riesgo de desarrollar neoplasias.

1.A. Problemas en epidemiología

1.A.1. Diagnóstico

Un primer problema que encontramos al estudiar la epidemiología de la enfermedad inflamatoria intestinal, es el determinar retrospectivamente los criterios de inclusión, ya que el tiempo transcurrido entre la aparición de los primeros síntomas y el diagnóstico, es variable.

En un estudio realizado en Suecia, se encontró que el intervalo medio entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico definitivo fué de 2 años (Nordenwall y cols., 1985), en otra serie del mismo país, referida a pacientes con enfermedad de Crohn el intervalo era de 19 meses (Hellers y cols., 1979).

Esto puede tener gran importancia según el tipo de estudio que se vaya a realizar. Si tiene carácter prospectivo puede quedar obviado por una buena anamnesis, pero en el caso de series retrospectivas, es difícil a posteriori, asegurar la naturaleza de los primeros síntomas, por lo cual el único dato objetivo es la fecha del diagnóstico exacto, pero, no cabe duda, de que estas series nacen ya con un sesgo importante.

Otro problema al que nos enfrentamos, sobre todo en estudios multicéntricos es la insuficiente uniformidad de los criterios diagnósticos; se asume que todos los autores estamos hablando del mismo proceso, pero no es del todo cierto y por tanto se hace necesario incluir criterios claros y especificarlos en las publicaciones (Myren y cols., 1979). Lo mismo se puede decir del diagnóstico endoscópico; Kly y cols. (1935) observaron que en clasificaciones de distintos procesos había una alta tasa de discordancia en la gradación de las lesiones, logicamente mayor cuanto menos experiencia tenía el explorador. Modigliani y cols., 1987 encuentran, sin embargo, una alta correlación en el diagnóstico endoscópico realizado por parejas de exploradores de diversos centros, después de un periodo de aprendizaje común.

Por tanto, es importante que en los estudios participen pocos endoscopistas por cada centro y que definan criterios comunes. Nuevamente esto constituye un sesgo en muchos estudios.

El tipo de centro donde se trabaja puede influir en los resultados, así los centros de referencia aportan un mayor número de casos y con patología más severa; si un hospital próximo

quiere determinar la incidencia en su zona debe tener en cuenta que muchos pacientes pueden haberse desviado voluntariamente.

En áreas rurales y países en desarrollo cuando mejoran los medios diagnósticos puede darse un incremento artificial de la incidencia de casos que no refleje la verdadera situación.

Añadiré finalmente, que un problema importante de los estudios retrospectivos es que impide estudiar de forma adecuada factores complementarios; en el caso de la enfermedad inflamatoria intestinal se han investigado series amplias en las que se relacionan la aparición del proceso con factores ambientales como son el tipo de población (Shivananda y cols., 1987 b,c), tabaco (Harries, 1982; Penny y cols., 1983; Benoni y Nilsson, 1984; Sommerville y cols., 1984), hábitos alimenticios (Heaton, 1979; Thorton y cols., 1981), tratamiento con anticonceptivos (Tedesco y cols., 1982; Lesko y cols., 1985).

1.A.2. Seguridad de los datos en la incidencia

Un hecho que perturba la investigación es la inseguridad de los datos para la población bajo la edad de 14 años, la cual constituye entre el 20 y 25% en los países de nuestro entorno, y aún más en países menos desarrollados. Los médicos, en general, se resisten a realizar exploraciones agresivas a no ser que este tipo de pacientes presente un grado avanzado de enfermedad, consecuentemente niños con síntomas mínimos probablemente no sean diagnosticados y por tanto no se incluyen en los análisis epidemiológicos.

Igualmente pueden suceder con pacientes afectos de proctitis ulcerosa. Un estudio realizado en Dinamarca sugiere que al menos el 60% del total de las colitis ulcerosas eran rectitis, de ellas sólo el 10% requerían asistencia hospitalaria (Bonnievie y cols., 1968). Entoces, muchas de las diferencias que se aprecian entre las series sobre colitis ulcerosa son determinadas por el problema de reconocer las proctitis. Gran número de pacientes con esta afección nunca son diagnosticados, simplemente porque nunca van a su médico ó son asistidos como si de una patología anal se tratase sin ser referidos para exploraciones complementarias.

1.A.3. Prevalencia

Puesto que la estimación directa de la prevalencia requiere un estudio intensivo de la población se infiere de la incidencia a lo largo de los años.

Se asume que si un paciente padece este proceso, siempre lo tendrá hasta su fallecimiento (la excepción es la realización de colectomía total en la colitis ulcerosa). Para los pacientes diagnosticados claramente, existen datos que apoyan esta tesis (Jalan y cols., 1970; Farmer y cols., 1985).

En 1958, Houghton y Naish publicaron un estudio de la frecuencia de admisiones de pacientes afectos de enfermedad

inflamatoria intestinal en el hospital de Bristol, estimaron que en un periodo de 12 años, como promedio, cada paciente había sido admitido en una ocasión, e infirieron que por cada paciente admitido por primera vez, había 12 pacientes en la población con la misma enfermedad. La tasa de incidencia/prevalencia que se manejan en la actualidad son sorprendentemente muy parecidas a éstas; en la mayoría de las series la prevalencia es entre 10 y 15 veces mayor que la incidencia anual para ambas enfermedades (Binder y cols., 1982; Morris y Rhodes, 1984; Mayberry, 1980).

1.A.4. Mortalidad

Las muertes codificadas como debidas a enfermedad inflamatoria intestinal (9ª revisión de la Clasificación Internacional de enfermedades, código 555-556) representan las muertes en el post-operatorio y las debidas a complicaciones de peritonitis, hemorragias ó sepsis. Es probable que estas muertes sean correctamente codificadas en los certificados de defunción y reflejen la mortalidad real (Calkin y Mendelof, 1986).

1.B. Epidemiología de colitis ulcerosa en Granada

En nuestro estudio la incidencia de colitis ulcerosa es de 2 /100.000 hab. /año y la prevalencia de 20.96 /100.000 hab.

En la figura 5 y 6 se aprecia que la incidencia anual vá aumentando claramente, siendo en 1988 de 3.07 /100.000 hab., casi el triple de la que encontramos en el primer año de estudio.

Podríamos pensar que este aumento es ficticio y se debe únicamente a un mayor interes en el estudio de la enfermedad ó a un mejor acceso de los pacientes a los sistemas de salud; creo, por el contrario, que este factor no es relevante pues en el estudio paralelo realizado sobre la epidemiología de la enfermedad de Crohn, la incidencia de ella se mantiene estable a lo largo de los años a pesar de haber seguido una sistemática similar. Por tanto deben de existir otros factores que justifiquen el aumento de la enfermedad.

El riesgo de proctocolitis en diferentes poblaciones varía con el área geográfica y periodo de estudio, la incidencia puede diferir debido además a los diferentes criterios usados en la definición de los casos.

En España se carecen de estudios epidemiológicos basados en población de colitis ulcerosa por lo que no podemos comparar resultados. Ello a pesar de que el interés de los gastroenterólogos hacia la colitis ulcerosa comenzó pronto en nuestro país. El primer estudio del que aparecen referencias fué presentado en el primer congreso internacional de gastroenterología en 1935 por el Dr. Gallart-Monés y Dr. Domingo Sanjuan y en él recogían 100 casos, posteriormente sólo he

encontrado un intento del Dr. Vilardell de inferir la prevalencia a través de las prescripciones de salazopirina al año (Vilardell, 1986).

Como vemos en la tabla 21 la incidencia en Granada es más baja que en los países anglosajones del noroeste de Europa, América del Norte y Nueva Zelanda donde la incidencia de colitis ulcerosa vá desde 5 a 11 /100.000 hab. e incluso en algunas áreas de Gran Bretaña es aún mayor.

En estos países después de un incremento progresivo, la tendencia actual muestra una estabilización de la incidencia (Bonnievie y cols., 1968; Binder y cols., 1982; Morris y Rhodes, 1984; Calkins y cols., 1984) e incluso una disminución (Nordenwall y cols., 1985).

La colitis ulcerosa es infrecuente en países del este de Europa como Checoslovaquia (Nebdal y Maratka, 1968) y en países del tercer mundo (Segal, 1989). Su incidencia es similar a la nuestra en Italia (Lanfrachi y cols., 1976). Este grupo repite el estudio recientemente (Amanta y cols., 1989) y encuentran un aumento parecido al que hemos observado en Granada.

Existe en este momento verdadero interés por los estudios que se realizan en los países del sur como España y Portugal (Mayberry, 1985).

En cualquier estudio epidemiológico retrospectivo puede existir un sesgo bien por exceso ó por defecto en la inclusión de pacientes. En el primer caso podría deberse, como ya se ha comentado, a contabilizar enfermos de otras zonas geográficas que son enviados a hospitales de referencia ó centros donde se sabe que existe un interés por un tipo de patología, ésto se ha obviado en nuestro estudio al eliminar a los pacientes en que constaba un domicilio que no estuviese situado en la provincia de Granada.

En cuanto a los criterios de inclusión y recogida de datos han sido comparables al diseño de otros estudios (Shivananda y cols., 1987b; Stonnington y cols., 1987) para asegurar que no se han incluido pacientes con otras patologías.

Por el contrario el que la incidencia de colitis ulcerosa sea baja en este estudio podría hacernos sospechar que la recogida de los datos ha sido incompleta. El primer obstáculo que encontramos es la falta de informatización completa en la mayoría de nuestros hospitales, ésto lo hemos podido suplir, en parte, al revisar archivos de varios servicios.

Si solamente se hubiese revisado archivos de altas hospitalarias es evidente que el estudio sería incompleto (Stonnington y cols., 1987), pero al buscar en archivo de consultas, de endoscopia, radiología y anatomía patológica creo que los datos obtenidos se pueden considerar muy aproximados a la situación real, pues el curso crónico de la enfermedad hace que diez años sea un periodo de tiempo suficientemente amplio para necesitar contactar en un momento determinado con algún servicio del hospital (consulta al especialista de digestivo, de cirugía, urgencias, endoscopia etc.). Para intentar recoger el número mayor posible de pacientes se hicieron una serie de entrevistas con médicos generalistas en consultas privadas constatando que los criterios diagnósticos eran más laxos por lo que no se pudo

incluir ningún paciente de este grupo.

Por otra parte en estudios retrospectivos la validez de los resultados depende principalmente de la exactitud de los datos registrados ya que no es posible volver a comprobarlos, es probable por ello que exista un grupo de pacientes con síntomas leves que no hayan necesitado visitas hospitalarias, esto concierne principalmente a pacientes con rectitis que pueden ser fácilmente diagnosticados de patología anal. En un estudio danés (Bonnievie y cols., 1968) el 60% de los pacientes tienen proctitis ulcerosa; Mendeloff (1985) hace una revisión de varias series y encuentra que un 50% de los pacientes presentaban una rectitis exclusivamente. En nuestra serie las rectitis son únicamente el 25% del total de casos por lo que hay que considerar que la incidencia sea algo mayor.

En algunos estudios de screening en población asintomática, en el curso de campañas para la detección de neoplasias de colon, el número de casos ha aumentado en un 30% aproximadamente (Mayberry y cols., 1989), de ello se infiere que probablemente la incidencia sea mayor que lo estimado, en la mayoría de los países.

En cuanto a la estimación de la prevalencia, requeriría un estudio intensivo de la población, pero generalmente se estima a partir de la incidencia, ya que asumimos que si un paciente presenta colitis ulcerosa la tendrá hasta su muerte a excepción de aquellos en que se efectúa proctocolectomía (Calkins y Mendeloff, 1986).

Como hemos visto anteriormente la tasa prevalencia/incidencia debe ser algo mayor de 10, e incluso en algunos estudios (Stonnington y cols., 1987) llega a ser de 15, en nuestro caso es de 10.5; en caso de ser inferior posiblemente lo que ocurre es que el periodo de búsqueda es demasiado corto por lo que habrá pacientes que han quedado asintomáticos durante mucho tiempo -- no han necesitado volver al hospital: así en un estudio realizado en Copenhage la prevalencia aumentó tres veces al extender la búsqueda de pacientes diez años (Binder y cols., 1982).

En nuestra serie, encontramos mayor número de mujeres que varones, aunque la diferencia no es significativa. Sobre ello la mayoría de los estudios encuentran una mayor frecuencia en mujeres, sobre todo cuando se trata de poblaciones anglosajonas (Binder y cols., 1982; Bonnievie y cols., 1968), aunque en otros no existe diferencia (Shivananda y cols., 1987b; Morris y Rhodes, 1984) y aún la proporción es mayor para varones (Stonnington y cols., 1987).

Excepto en las edades extremas en que la frecuencia es menor no hemos encontrado tampoco que exista un grupo de edad con mayor riesgo de presentar colitis ulcerosa ni tampoco una curva bimodal en la distribución por edades de la enfermedad. Una distribución bimodal de edades implica diferentes riesgos en diferentes edades, y tal vez que la enfermedad sea heterogénea y/o afectación de diferentes factores etiológicos en diferentes edades, sin embargo aunque se ha citado frecuentemente, pocas series han sido las que han encontrado verdaderamente este tipo de curva en la distribución de las edades.

1.C. Epidemiología de la enfermedad de Crohn en Granada

En el presente estudio la incidencia de enfermedad de Crohn en la provincia de Granada es de 0.957/ 100.000 hab./ año y la prevalencia de 9.84/ 100.000 habitantes.

El propósito de un estudio epidemiológico es demostrar factores relacionados con la aparición de la enfermedad. La tasa de incidencia es una medida muy útil de esta relación y aporta una estimación directa de la probabilidad o riesgo de desarrollar la enfermedad en una población durante un periodo de tiempo.

En la tabla 22 se recogen algunos estudios de diversos países, y en la tabla 23 se recogen los estudios epidemiológicos realizados en España.

Podemos ver que el riesgo de presentar enfermedad de Crohn varía con el área geográfica y el periodo de estudio, la incidencia puede variar además por el hecho de que diferentes estudios han utilizado diferentes criterios en la definición de los casos; a pesar de ello se puede constatar que esta entidad es más frecuente en países del norte de Europa occidental y América del Norte.

En otros estudios publicados en España la incidencia de esta enfermedad es menor; para García Paredes y Pajares en Madrid (1981) entre 1965-1979 la incidencia es de 0.42; Pajares y cols. (1987) encuentran en un estudio de algunas provincias de la zona centro una incidencia media de 0.51 entre los años 1976-83; resultados similares obtienen Martínez y cols. (1983) en Asturias. Sin embargo estos estudios no están basados en población, sino principalmente en datos de hospitalización e incluso como en el estudio de Pajares y cols., únicamente en la recogida de cuestionarios sin revisión de archivos ni comprobación de los casos.

El único estudio realizado en España hasta el presente con un diseño similar al de esta tesis, es el de Ruiz Ochoa (1984) en la región gallega donde encontró una incidencia de 0.8/ 100.000 habitantes. El hecho de que aún teniendo diferencias geográficas y socio-culturales importantes, la incidencia sea muy similar hace pensar que en España las cifras reales no deben diferir mucho de las que hallamos.

Parece claro que la enfermedad es más común, como ya se ha citado, en países del norte de Europa mientras que en Italia la incidencia es similar a la nuestra (Lanfranchi y cols., 1976). Pocos casos han sido recogidos en África (Kermouni y cols., 1989), India (Gupta y cols., 1962), América del Sur (Quintana y cols., 1978) y Asia (Burke y Zafar, 1975).

El tipo de sistema de salud disponible puede ser un factor primordial que explique las diferencias en el número de pacientes, así en los países del área occidental el acceso a la sanidad es prácticamente generalizado además los archivos están completamente computarizados lo que facilita la recogida de datos epidemiológicos.

Sin embargo esto no puede ser la única explicación posible ya que países del hemisferio sur como Sudafrica (Wright y cols., 1986) y Nueva Zelanda (Tasman-Jones y cols., 1982) con un origen racial similar al europeo y sistemas de salud avanzados presentan una incidencia inferior a la de los países del norte de Europa (en el primer caso la incidencia en población caucasiana es de 2.6/ 100.000 hab. y en el segundo caso también en caucasicos es de 1.8). Por tanto deben de existir otros factores que justifiquen estas diferencias.

Estudios de diferentes partes del mundo (Shivananda y cols., 1987c; Wright y cols., 1986; Ruiz-Ochoa, 1984) apoyan la observación de que la enfermedad de Crohn es más frecuente en el medio urbano que en el rural (una excepción son los resultados de Kyle y Stark (1980) en el noroeste de Escocia); sin embargo estos datos pueden estar desviados hacia la población urbana por la mayor facilidad de acceso a las instalaciones hospitalarias.

En esta tesis no se ha determinado el tipo de población por la inexactitud que entraña separar ambos grupos en estudios retrospectivos, pues ya no se acepta esta diferencia solamente por el número de habitantes de la localidad sino que debemos tener en cuenta otros factores (Características del asentamiento como se refleja en la densidad de viviendas y habitantes; características de la ocupación de la mayoría de la población laboral; nivel socio-económico de los residentes. Basado en ello se pueden clasificar en tres categorías A: rural, B: ciudad dormitorio, C: área urbana (Shivananda y cols., 1987c)).

Los estudios epidemiológicos son cruciales sobre todo en enfermedades infecciosas, no hay evidencia de agrupación de casos de enfermedad de Crohn en tiempo ó espacio (Mayberry y Rhodes, 1984), aunque esto no descarta definitivamente la influencia de un agente infeccioso con un largo periodo de latencia ó una respuesta anormal a una infección sufrida en la infancia (lo cual justificaría la agregación familiar y la no agregación de casos en matrimonios).

Otra vía de investigación es el estudio de la incidencia en trabajadores sanitarios, así en un estudio realizado entre los médicos de la Asociación Gastroenterológica Americana (AGA) (Goodman y cols., 1979) se encontró una muy alta prevalencia de esta enfermedad; por el contrario en un estudio realizado en personal de enfermería no se apreció mayor riesgo que en el resto de la población (Mayberry y Newcombe, 1981).

En nuestro estudio la enfermedad es más frecuente entre las mujeres que entre los hombres aunque no alcanza significación estadística. Varias series de países diversos encuentran una mayor frecuencia en el sexo femenino (Binder y cols., 1982; Ruiz Ochoa, 1984; Wright y cols., 1986) pero en otros la incidencia es similar para ambos sexos (Shivananda y cols., 1987c), Rhodes y cols. (1984) explican el mayor riesgo de las mujeres debido al efecto de los anticonceptivos. En este y otros estudios caso-control (Tedesco y cols., 1982; Lesko y cols., 1985) se ha demostrado una mayor proporción de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en mujeres tomadoras que en las no tomadoras aunque ello podría ser explicado si las pacientes con enfermedad están más incitadas a tomar estos

productos en la creencia de que un embarazo supondría una complicación en su curso evolutivo.

Al igual que en la colitis ulcerosa, la curva de edad que hemos encontrado es unimodal, siendo la edad media de 37 años, y la mayor frecuencia entre 15 y 30 años (la distribución por edad no está ajustada a la pirámide poblacional actual por lo que desconocemos cual es la verdadera incidencia en cada período de edad).

La menor incidencia en nuestro estudio en comparación con otros países puede ser debido a insuficiencias en la recogida de los casos; para los epidemiólogos, en este tipo de estudios, los cuestionarios enviados a los médicos generales son herramientas esenciales para producir datos fiables (Gordis, 1979); sin embargo en la enfermedad inflamatoria intestinal se puede dudar de su efectividad. Wright y cols. (1986) en un estudio epidemiológico realizado en el área de Ciudad del Cabo añaden solamente 5 nuevos pacientes después de enviar 1800 cartas y realizar 500 llamadas telefónicas personales; resultados igualmente decepcionantes como tienen Shivananda y cols. (1987) al enviar cuestionarios personales a los médicos generalistas de su zona.

Un aspecto muy interesante en los estudios epidemiológicos es poder determinar cambios en la incidencia de la enfermedad y relacionarlos con modificaciones de factores ambientales, aunque ello es ciertamente complejo.

En series tanto españolas como de otros países se encontró un aumento de enfermedad de Crohn en la década de los 50, se estabiliza en los 60 y declina ó se mantiene en los 70 (Ruiz-Ochoa y Potel, 1986; Kyle y Stark, 1980) (Calkins y Mendeloff, 1986, señalan que esta curva es paralela a la que se registra en el consumo de anticonceptivos). En estudios limitados a la década pasada se encuentran diferencias en la curva de la incidencia incluso en zonas geográficas próximas. Calkins y cols., 1984 aprecian una estabilización de la incidencia pero para otros persiste el incremento (Binder y cols., 1982; Odes y cols., 1982; Amanta y cols., 1989).

Como vemos en la figura 5 y 6, en este estudio la incidencia de enfermedad de Crohn permanece estable en los 10 años de estudio en contraste con el aumento observado en la incidencia de colitis ulcerosa. Es difícil pensar que un mejor diagnóstico clínico contribuya a ello pues entonces debía de haber aumentado la incidencia de ambas enfermedades. La mejora en dotación técnica de los hospitales debía de haber producido un aumento en el diagnóstico de enfermedad de Crohn mayor que para la colitis ulcerosa ya que ésta puede diagnosticarse fácilmente con un simple proctoscopio rígido disponible desde hace muchos años mientras que para confirmar la enfermedad de Crohn frecuentemente se requiere realizar colonoscopia total y técnicas radiológicas especiales (doble contraste, enteroclisís). La no realización de ellas constituye un sesgo importante en el diagnóstico de enfermedad de Crohn ileal y puede ser la explicación de que en nuestra serie la afectación ileal sea muy baja comparada con lo aportado por otros autores (Shivananda y cols., 1987c; Pinchbeck y cols., 1988; Ruiz-Ochoa, 1984).

1.D. Colitis indeterminada

De los 257 casos de enfermedad inflamatoria, en 11 (4%) no se pudo hacer el diagnóstico diferencial entre enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa a pesar de un estudio intensivo.

Este porcentaje es similar al encontrado por otros autores (Price, 1978; Wright y cols., 1986) y la mayoría en mayor ó menor proporción tienen casos indistinguibles. Ello constituye uno de los argumentos en que más fuertemente se apoyan los que creen que colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn constituyen dos extremos de una misma entidad.

2. INDICES DE ACTIVIDAD EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA

2.A. CARACTERISTICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA

2.A.1. Colitis ulcerosa

Se trata de una serie de 40 pacientes diagnosticados inequívocamente de colitis ulcerosa en la que predominan los pacientes varones en contraste con los resultados de la mayoría de los estudios epidemiológicos en que predominan las mujeres, como ya se ha citado.

Se excluyeron a pacientes con rectitis ulcerosa ya que en éstos los resultados de los estudios sobre actividad muestran un gran número de falsos negativos, considerándose un grupo de pacientes con peculiaridades propias.

El resto de las características muestra que se trata de una población homogénea y superponible a otras series. La edad media (42.15 años) es prácticamente igual a la encontrada en el estudio epidemiológico de Granada (43.73 años). Como se aprecia en la tabla 12 el síntoma predominante es la diarrea cuando se trata de una rectocolitis izquierda y la rectorragia aislada cuando se trata de una rectitis; los síntomas generales (fiebre y pérdida de peso) fueron similares en las tres localizaciones.

De estos pacientes hubo complicaciones en el 17.4% de los pacientes, dominando las artritis y manifestaciones dermatológicas que en todos los casos coincidieron con actividad inflamatoria.

Un caso de espondilitis anquilopoyética evolucionó independientemente y cabe resaltar que el estudio del antígeno HLA-B27 fue negativo.

El megacolon tóxico excluía la inclusión en el estudio, aunque un paciente tras la sigmoidoscopia presentó un megacolon, detectándose también toxina de *Clostridium difficile* y resolviéndose con tratamiento conservador (utilizamos como antibiótico vancomicina).

Si tomamos la colonoscopia como referencia, el enema opaco de bario fue normal en el 28% de los pacientes. La colonoscopia tiene posibilidad de error pero no la detección de la enfermedad sino en el diagnóstico diferencial con otros tipos de colitis. (Pera y cols., 1987).

El estudio anatómico-patológico pocas veces fue definitivo, destacando el infiltrado inflamatorio y en pocos casos se demostraron abscesos de criptas y metaplasia.

En un seguimiento hasta la fecha de los pacientes de esta serie, dos de ellos habían sido intervenidos por brotes repetidos de actividad y 18 pacientes habían tenido en el año de la confección de esta tesis algún nuevo brote de actividad, a pesar de que todos los pacientes recibieron en la fase de mantenimiento salazopirina ó 5-ASA.

2.A.2. Enfermedad de Crohn

En la población estudiada predominan significativamente las mujeres, siendo la edad media (32 años) más joven que la apreciada para los pacientes con colitis ulcerosa y parecida a la que encontramos en el estudio epidemiológico que es de 37 años.

Al analizar los resultados encontramos una demora importante en el diagnóstico que en algún caso pasó los 20 años, la media es de 3.5 años, aunque este hecho en sí no es sorprendente pues ya ha sido recogido en la literatura (Farmer y cols., 1975; Mekhjian y cols., 1979).

Con respecto a los síntomas de presentación inicial de la enfermedad destaca el hecho de que el dolor, la diarrea ó ambas suponen el 80% de los casos. Pero también hay un importante grupo que debuta de modo atípico; el 15% de los pacientes estaban apendicectomizados. En los pacientes con afectación colónica predominaba la diarrea mientras que en los que presentaban afectación ileal destacaba el dolor abdominal y la pérdida de peso, las complicaciones fueron más frecuentes cuando la afectación es cólica. Este patrón clínico es similar al que describen otros autores (Farmer y cols., 1985).

El enema opaco de colon fue normal en 18% de pacientes en que la colonoscopia mostró lesiones; en nuestro hospital no se realizan enteroclisias por lo que nos es imposible conocer la verdadera importancia de la afectación ileal (Dyet y cols., 1976)

En algunos estudios sobre actividad se ha utilizado la enteroclisia para determinar la actividad en pacientes con afectación ileal exclusivamente, dado que esta técnica no se realiza en el nuestro hospital y que el patrón estándar escogido es endoscópico no se incluyen a este tipo de pacientes.

El estudio anatómo-patológico fue de escaso valor ya que en ninguna de las biopsias endoscópicas pudo afirmar el diagnóstico al no encontrar lesiones patognomónicas como son los granulomas, lo cual es sorprendente pues en la mayoría de las series se encuentran en, al menos, el 25% de las biopsias (Yadley y Hamilton, 1981).

En la evolución posterior al estudio ningún paciente fue intervenido, aunque en tres casos se ha recurrido a tratamiento con inmunosupresores por actividad inflamatoria recidivante a pesar de corticoesteroides.

2.B. EL PROBLEMA DEL PATRON ESTANDAR: COLONOSCOPIA

La enfermedad inflamatoria intestinal es un proceso recurrente en la cual la presentación clínica depende de un número de factores diferentes, incluido a veces la personalidad del paciente; es difícil conocer, en ciertas ocasiones, la actividad de esta enfermedad de una forma exacta. Aunque esto puede no ser tan importante en el seguimiento habitual, sí es primordial en el diseño de la mayor parte de las investigaciones sobre la enfermedad inflamatoria intestinal y sobre todo los

ensayos terapéuticos.

Sobre este tema se han publicado decenas de comunicaciones, pero como podemos comprobar si repasamos brevemente la bibliografía, en la mayoría de las ocasiones se han comparado varios parámetros clínicos ó analíticos entre sí e incluso tomando como estandar una gradación intuitiva de la actividad (Best y cols., 1976; Van Hees y cols., 1980). La evidencia clínica nos ha enseñado que es posible un alto grado de bienestar aún cuando existen grandes alteraciones macroscópicas y posiblemente estos pacientes necesiten un tratamiento distinto del utilizado en fases de mantenimiento; por el contrario, los pacientes pueden presentar sintomatología en forma de diarrea ó dolor con cambios macroscópicos leves, ello podría ser debido a un efecto funcional (motor, secretorio, absortivo) de alteraciones mínimos (Blackstone, 1987), un ejemplo podría ser la diarrea, frecuentemente importante de la colitis microscópica donde no existen alteraciones importantes y en donde las células inflamatorias son confinadas a la lámina propia (Kingham y cols., 1982).

En muy escasas ocasiones se ha intentado correlacionar parámetros de actividad con datos morfológicos reales. Como ya se ha citado no existen series que comparen piezas quirúrgicas con parámetros de actividad y la radiología no obtiene buenos resultados al intentar correlacionarla con la actividad inflamatoria bien por ser poco sensible (Goldberg y Jeffrey, (1980) ó bien porque infravalora tanto la extensión como la actividad (Gabrielson y cols., 1979; Elliot y cols., 1982; Holdstock y cols., 1984).

En algunas series publicadas se ha intentado realizar una gradación de acuerdo a la histología (Saverymuttu y cols., 1986; Gomes y cols., 1986) pero no han encontrado buena correlación entre los hallazgos anatomo-patológicos y la endoscopia posiblemente porque los resultados de la primera se clasificaron de forma no objetiva de leve a severa sin establecer unos criterios, el infiltrado puede variar también según la localización.

La colonoscopia ofrece así mismo graves inconvenientes que hay que resolver antes de utilizarla como patrón estándar de actividad.

En primer lugar hay que contar con una amplia experiencia en esta técnica, el que se hayan realizado más de 5.000 colonoscopias en el Servicio de Digestivo es garantía de ello.

En segundo término, no deberían de existir diferencias de criterios entre los endoscopistas, si bien la situación ideal es que hubiese únicamente uno sólo que realizase estas exploraciones. Esto por la dinámica propia de funcionamiento de los servicios es difícil, en el caso de este protocolo, la colonoscopia total ha podido ser realizada por cuatro miembros del Servicio (Dr. Martín-Vivaldi, Dr. Pleguezuelos, Dr. Lacarcel y el autor) y generalmente se hace por pares de exploradores.

Kly y Edin (1985) ya alertaron sobre las discrepancias que se producían al intentar establecer grados en diversos grados de patología con la endoscopia; sin embargo Modigliani y Mary (1987) en un estudio realizado en enfermedad inflamatoria intestinal

encuentran una buena correlación en el diagnóstico y gradación de las lesiones determinadas por pares de exploradores entrenados conjuntamente. Aunque en el Servicio no se ha realizado un estudio controlado de esta forma durante varias jornadas se procedió a visualizar imágenes fotográficas de lesiones de enfermedad inflamatoria intestinal y se pidió establecer el diagnóstico y grado de forma individual encontrando una muy alta tasa de concordancia.

La seguridad de los resultados endoscópicos han sido confirmados en varios estudios. Pera y cols., (1987) encuentran que el diagnóstico es correcto en el 89% de los casos, en el 4% incorrecta y en el 7% indeterminada; los errores eran más frecuentes cuando la actividad inflamatoria era muy severa.

En la colitis ulcerosa la actividad endoscópica se ha dividido en cuatro grados, existiendo pequeñas variaciones en su definición.

Gomes y cols. (1986) consideran un estadio 0 cuando la mucosa es normal ó atrófica; estadio 1 cuando existe inflamación debil con pérdida del patrón vascular, granularidad y úlceras pequeñas; estadio 2 además de los hallazgos anteriores existe sangrado al roce y estadio 3 cuando existe sangrado espontaneo y úlceras.

Saverymuttu y cols. (1986a) consideran estadio 1 la pérdida del patrón vascular y edema; estadio 2 friabilidad y estadio 3 úlceras.

Powell-Tuck y cols. (1982) sólo consideran el tipo de sangrado. Así consideran estadio 0 cuando no existe sangrado al roce, estadio 1 cuando sangra al roce y estadio 2 cuando la mucosa sangra espontaneamente.

En el Servicio utilizamos la clasificación de Farmer (1985) que es más completa.

Estadio 0: Mucosa normal ó atrófica

Estadio 1: Petequias, mucosa edematosa

Estadio 2: Hiperemia y congestión, superficie granular, petequias, úlceras pequeñas, secreción mucosa

Estadio 3: Pérdida de la vascularización, granularidad y friabilidad, úlceras de diverso tamaño, secreción muco-purulenta. Dolor a la realización de la exploración.

Describe un cuarto estadio de actividad fulminante, pero aquí creo que la colonoscopia estaría contraindicada.

Ninguna de las clasificaciones tiene en cuenta la extensión de la enfermedad aunque ésta suele ser similar en todo el segmento afectado excepto en zonas tratadas con medicación tópica (Farmer, 1985).

En la enfermedad de Crohn el problema de la clasificación de la actividad es más difícil de resolver ya que la afectación es discontinua, predomina en colon derecho y frecuentemente existe afectación ileal, las lesiones no conservan un patrón homogéneo siendo más abigarradas (distintos tipos de úlceras, fístulas, estenosis) no quedando claramente establecido la influencia de cada una de ellas en la actividad (Lorenz-Meyer y cols., 1985).

Debido a ésto se han realizado escasos intentos por correlacionar la actividad con los hallazgos endoscópicos. Gomes y cols. (1986) y Saverymuttu y cols. (1986a) aplican la misma clasificación que la empleada en la colitis ulcerosa. Saverymuttu cuando se trata de pacientes con enfermedad de Crohn hace un sumando con cada segmento afectado, es decir que introduce el factor de extensión como parámetro de actividad. Creo, sin embargo, que estas clasificaciones que pueden adaptarse perfectamente al estudio de la colitis ulcerosa son incompletas cuando se intentan adaptar a la enfermedad de Crohn.

El intento más ambicioso de determinar la actividad por medio de la endoscopia ha sido el realizado por Mary y Modigliani (1989) y se describe a continuación en extensión (NOTA: La mayoría de los datos y tablas que se citan a continuación no han sido publicados aún. y se reproducen con el permiso de los autores).

El objetivo que persiguen es elaborar y validar un índice endoscópico (Crohn's Disease Endoscopic Index (CDEI)), para lo cual en un primer momento demostraron la reproductibilidad de los datos obtenidos por varios endoscopistas (Modigliani y Mary, 1987).

La metodología utilizada es similar a la que posteriormente veremos se había utilizado en la elaboración de los índices clínicos.

Registran de forma estandarizada los hallazgos endoscópicos para lo cual describen independientemente cada uno de los cinco segmentos (recto, colon izquierdo, transverso, derecho, ileon) y en cada uno describen las lesiones previamente definidas (Tabla 24), evalúan el porcentaje de la superficie en cada segmento afectado por la enfermedad (tomando la longitud en una escala del 1 al 10 en cada segmento) y ésto lo comparan con una estimación intuitiva global realizada por cada endoscopista que vá del 1 al 5; se utilizaron métodos de regresión lineal

múltiple para comparar todos los datos y una vez establecido su valor se hizo una validación prospectiva de las lesiones que habían demostrado utilidad.

De acuerdo con ello a cada lesión se le otorgó una constante, y el CDEI quedó establecido de la siguiente forma:

- + 12 x úlceras profundas
- + 6 x úlceras superficiales
- + superficie afectada por la enfermedad
- + superficie afectada por úlceras
- + 3 x estenosis no ulcerada
- + 3 estenosis ulceradas

Una forma rápida de calcular el CDEI se muestra con un ejemplo en la tabla 25. Se considera que existe actividad cuando el CDEI supera 3 puntos.

La exploración incompleta del colon resulta en un sesgo en el cálculo del CDEI debido a la variable de extensión de las lesiones mucosas en la enfermedad de Crohn.

El CDEI ha demostrado los siguientes puntos:

- 1) Se correlaciona bien con el juicio de los endoscopistas

- ($r=0.831$)
- 2) La correlación permanece estable cuando se estudió prospectivamente en el grupo de pacientes diferentes de los utilizados para construirlo ($r=0.813$)
 - 3) Demuestra que los cambios en cada visita son consistentes con las modificaciones percibidas por los endoscopistas ($r=0.722$)
 - 4) Incorpora lesiones consideradas intuitivamente importantes por endoscopistas experimentados (Lorenz-Meyer y cols., 1985)
 - 5) Solamente incluye elementos que han mostrado ser reproducibles entre diversos exploradores (Modigliani y Mary, 1987)
 - 6) Es simple de calcular

En esta última conclusión deberíamos añadir que la facilidad de calcular el CDEI depende de la facilidad para la realización de colonoscopia total e ileoscopia.

El CDEI ha sido aplicado a un estudio terapéutico, demostrando la utilidad de los corticoesteroides no sólo en la mejoría clínica sino también en la reversibilidad de las lesiones macroscópicas (Modigliani y cols., 1989).

En la tabla 26 se aprecian la frecuencia de las lesiones de los pacientes incluidos en esta tesis comparada con la frecuencia de las lesiones en la serie de Modigliani.

Aunque son muchos los autores que aún hoy defienden el papel de la sigmoidoscopia y biopsia rectal en el diagnóstico y control evolutivo de la enfermedad inflamatoria intestinal (Fochios y Korelitz, 1988), creo que ésto en la actualidad es correcto solamente en caso de que exista una gran actividad inflamatoria debido a que los nuevos endoscopios y mayor experiencia de los exploradores han reducido al mínimo las molestias y complicaciones y de forma paralela ha aumentado enormemente la frecuencia en que la ileo-colonoscopia se realiza de forma total (Tytjat y Van Olffen, 1983; Coremans y cols., 1984).

Es conocido que en el 5% de pacientes con colitis ulcerosa y en el 50% de pacientes con enfermedad de Crohn aproximadamente el recto es normal (Jones y cols., 1973). Elliot y cols. (1982) en 8 pacientes con sigmoidoscopia y enema de bario normal encuentran signos de colitis (1 colitis ulcerosa, 5 colitis granulomatosa y 2 colitis indeterminada).

En la actualidad hay que insistir en que la exploración endoscópica del paciente con enfermedad inflamatoria no estará completa a menos que se intente realizar ileoscopia cuyo valor en el diagnóstico ha sido establecida por diversos autores (Coremans y cols., 1984; De Vos y cols., 1989).

2.C. INDICES CLINICOS

2.C.1. Colitis ulcerosa

Desde que Truelove y Witts publicaran en 1955 su

clasificación para determinar la actividad en colitis ulcerosa, pocos han sido los trabajos que difiriesen de esta sistematización.

Originalmente descrito para determinar el efecto de la terapia esteroidea en pacientes con colitis ulcerosa, es un esquema cualitativo y propone tres grados de actividad: leve, moderada y severo. Como se aprecia en la tabla 4 combina criterios clínicos, pero objetivables (número de deposiciones, fiebre, taquicardia) con otros analíticos (VSG, hemoglobina).

Es fácil de apreciar que la clasificación no es compleja, los datos son objetivos y fácilmente medibles y por ello es sencilla de comprender y de utilizar en la práctica diaria. Tiene, sin embargo, algunas limitaciones; nunca ha estado claro como se debe de clasificar un paciente que tiene algunas pero no todas las características de una de las categorías de la enfermedad (por lo general se le aplica el término moderada); el sistema, como ya se ha dicho, es cualitativo lo cual limita el tratamiento estadístico de los datos teniendo además menos sensibilidad para detectar grados menores de mejoría ó empeoramiento.

Casi todos los autores están de acuerdo en que los factores que incorpora este esquema son los más representativos de la actividad.

En una encuesta realizada por la OMGE, (Myren y cols., 1979) en diversos centros, hubo una gran discordancia sobre qué punto consideraban más importante como expresión de actividad, los más nombrados fueron por orden de frecuencia temperatura, frecuencia cardiaca, pérdida de peso, distensión abdominal, dolor abdominal y diarrea, algunos no están incluidos en la clasificación de Truelove y Witts, pero sí la mayoría. Esto sólo se trata de una aproximación intuitiva pues los síntomas no han sido evaluados individualmente en relación a la endoscopia.

Para intentar superar los inconvenientes señalados y en parte también por la introducción de la informática se intenta elaborar sistemas cualitativos más perfectos. Powell-Tuck y cols. publicaron en 1978 un esquema para determinar la actividad inflamatoria basado en 11 parámetros. De mayor complejidad es el sistema propuesto por la OMGE (Myren y cols., 1979) basado en una escala lineal de severidad.

Es tan aceptado el valor de la clasificación de Truelove y Witts que en muchos estudios de actividad (Jensen y cols., 1976; Descos y cols., 1983) la utilizan como valor estándar e incluso cuando no se ha encontrado buena correlación con algún parámetro objetivo (Gomes y cols., 1986) los autores no discuten la utilidad de la clasificación clínica y se limitan a afirmar que el índice clínico debe correlacionarse con el estado real de la enfermedad.

Pocos estudios existen en que se compare el índice clínico de actividad con endoscopia en la colitis ulcerosa; en esta tesis se compara la colonoscopia tanto con el índice de Powell-Tuck como con el de Truelove y Witts encontrando una correlación de 0.9054 ($r=0.0001$) con ésta y de 0.8198 ($r=0.0001$) con la primera. Con el clasificación de Truelove y Witts no hemos tenido falsos positivos ni negativos por lo que la sensibilidad y

especificidad es del 100%.

De los cinco sumandos que Truelove y Witts escogieron, estudiados independientemente en esta tesis, encontramos que la correlación de la VSG con la colonoscopia es de 0.5609 y la correlación con el hematocrito es de 0.3907, por tanto podemos concluir que son los factores clínicos los que aumentan fuertemente la correlación; ello es debido posiblemente a que la colitis ulcerosa al tener una ubicación mucosa y distal los cambios inflamatorios se traslucen fácilmente en síntomas (diarrea y rectorragia) y las características histopatológicas (infiltrado inflamatorio) facilitan la aparición de manifestaciones generales, como es la fiebre y taquicardia.

Powell-Tuck y cols. (1982) comparan su índice clínico con la actividad determinada por colonoscopia si bien el único dato que objetivan es el tipo de sangrado; obtienen una buena correlación con el estado general, dolor abdominal, diarrea y rectorragia y no encuentran correlación con la anorexia, fiebre, complicaciones y dolor en la palpación. Esto puede ser debido a que la gradación endoscópica es muy pobre ya que no atiende a lesiones primordiales de la colitis ulcerosa como son las úlceras. Tampoco encuentran correlación con la VSG.

Utilizando un índice clínico y endoscópico simple, Codeluppi y cols. (1989) no encuentran correlación, Anti y cols. (1987) si obtienen una correlación moderada ($r=0.46$, $p<0.001$).

2.C.2. Enfermedad de Crohn

Posiblemente la gran confusión creada acerca de los índices clínicos en la enfermedad de Crohn sea producida por el hecho de mezclar los conceptos de actividad y severidad, conceptos que en la colitis ulcerosa son sinónimos en la enfermedad de Crohn tienen distinto significado.

Cronológicamente el primer índice que se utilizó fue propuesto por De Dombal y cols. (1974), es muy parecido al utilizado por Truelove y Witts (1955) en la colitis ulcerosa, ya que dividía la actividad cuantitativamente en tres grados (leve a severa), quizás una simplificación exagerada para una enfermedad tan compleja.

En 1976 apareció el Crohn's Disease Activity Index (CDAI) (Best y cols., 1976). Desde entonces hay más de 300 referencias a él en la literatura y ha sido utilizado en más de 100 estudios clínicos, a pesar de todo existe una amplia insatisfacción con este índice (Singleton, 1987).

Nació como soporte de un ensayo terapéutico realizado por el National Cooperative Crohn's Disease Study (Summers y cols., 1979) ya que necesitaban un método para poder cuantificar el estado evolutivo de los pacientes durante el tratamiento.

La confección se hizo por regresión múltiple de 18 variables recogidas en 187 visitas de 112 pacientes. Se demostró que 8 de las variables tenían valor y se le otorgó una constante, posteriormente se hizo una validación prospectiva en 1058 consultas siguientes (Best y cols., 1979).

En la tabla 6 se muestra la forma de calcular el CDAI, para facilitar su cálculo se entrega a los pacientes una tarjeta para que anoten diariamente los síntomas que se piden durante una semana. La inactividad es definida cuando la puntuación es menor de 100, actividad leve entre 100-150, moderada 150-210 y severa mayor de 210, además el cambio de valor de 60 puntos se ha utilizado como indicación de que existe evolución (Goebell, 1988). Los autores (Best y cols., 1976) consideran la enfermedad activa cuando la puntuación es mayor de 150.

Este sistema de puntuación ha sido criticado por varios motivos.

En primer lugar el índice no se correlaciona claramente con la actividad del proceso (Van Hees y cols. 1980; Harvey y Bradshaw, 1980) y ello es obvio si comparamos la tabla 1 (en que se exponen las manifestaciones de actividad y severidad) con la tabla 6 donde se recogen los sumandos que se utilizan en la confección del CDAI, claramente éste contiene factores que traslucen actividad como otros que son expresión de la severidad. En segundo lugar hay que resaltar la subjetividad de algunas de las variables del CDAI (estado general, dolor abdominal) que hacen que la cuantificación pueda estar sesgada; la proporción de las variables subjetivas en relación al total es del 39% y pueden estar influidas además de la personalidad del paciente, por factores externos (efecto euforizante de los corticoesteroides, grado de nutrición); lo mismo se puede aplicar al número de deposiciones que aporta el 19% al total, pueden ser más frecuentes en pacientes con resecciones sin que ello implique que exista actividad inflamatoria (Van Hees y cols., 1980). Finalmente hay que mencionar que es ciertamente engorroso de calcular (existen programas informáticos de cálculo de este índice) por lo cual es de difícil aplicación clínica. De Dombal y Sofley (1987) envían 10 casos clínicos a varios especialistas interesados en el estudio de la enfermedad inflamatoria intestinal para que calcularan el CDAI encontrando gran disparidad en los resultados.

Para intentar obviar la complejidad del cálculo Harvey y Bradshaw (1980) desarrollan un índice basado en 5 datos (tabla 27) y sólo necesitan recoger los síntomas del día anterior a la visita. Encuentran que la correlación entre ambos es de 0.93 ($p < 0.0001$), más tarde, estos resultados fueron confirmados (Elliot y cols., 1980). Sin embargo, este índice (llamado Índice de Bristol) no es el ideal debido al énfasis que coloca en el número de deposiciones, como ya hemos dicho esto puede estar alterado aún cuando la enfermedad está inactiva. Es posible que si el índice se modificase en este sentido y fuese complementado con algún reactante de fase aguda pueda en el futuro ser ampliamente empleado.

Para intentar determinar con mayor precisión la actividad, Van Hees y cols. (1980) desarrollan un índice en el que se combinan parámetros analíticos (albúmina, VSG) con parámetros clínicos fácilmente objetivables (tabla 28). Este índice lo desarrollan también siguiendo el método de regresión múltiple a partir de 18 variables, encuentran una correlación del AI con el CDAI de 0.67.

El factor individual que mayor peso aporta es la albúmina sérica, ello implica que el resultado podría estar afectada por las diferencias entre laboratorios, por ello establece una correlación específica. La variable sexo es una corrección al cociente peso/altura.

La mayor desventaja que tiene el AI es la dificultad que entraña su cálculo (en la actualidad se hace también con ayuda de la informática), los autores especifican que no se puede aplicar a pacientes con resecciones intestinales.

El valor del AI ha sido refrendado en varios estudios (Crama-Bohbouth y cols., 1989) por lo que en estudios bien diseñados se debería intentar de aplicar.

Además de éstos, que son los más difundidos, existen muchos otros que no han demostrado finalmente ventajas sustanciales. Así Myren y cols. (1984) publican el llamado Oxford Index basado en un sistema binario (ausente ó presente) de 10 factores y finalmente el Pediatric Activity Index (Lloyd-Still y Green, 1979) que otorga valor a factores que se ignoran en el resto (curva de crecimiento) y son cruciales en la enfermedad de Crohn de la infancia.

En este estudio se ha utilizado como índice clínico el CDAI, basandonos, a pesar de todos los inconvenientes en que es el que mayor difusión ha alcanzado.

La correlación con la actividad medida por endoscopia es de 0.3932, es decir es una correlación pobre a pesar de tener significación estadística ($p < 0.01$), su sensibilidad y especificidad tampoco son buenos (69.56 y 76.40% respectivamente).

El CDAI ha sido comparado como medida de actividad con diferentes tipos de parámetros, incluso se ha utilizado como parámetro estándar en algunos estudios (Andre y cols., 1981; Brignola y cols., 1986).

Meyers y cols. (1985; 1988) encuentran buena correlación con el aclaramiento de alfa-1-antitripsina y Saverymattu y cols. (1983b) con la excrección fecal de granulocitos marcados.

Por el contrario la mayoría obtienen pobres resultados con éstos u otros métodos de definición de la actividad. Karbach y cols. (1983; 1985) utilizan el aclaramiento de alfa-1-antitripsina; Crama-Bohbouth y cols. (1989) la excrección de granulocitos marcados; Park y cols. (1988) la actividad isotópica determinada en gammagrafía y Leddin y cols. (1987) ambas técnicas (Hay que destacar que tanto Crama-Bohbouth como Leddin si encuentran correlación con el AI). Tampoco en los escasos estudios en que se ha utilizado alguna medida endoscópica los resultados han sido satisfactorios (Gomes y cols., 1986; Mary y Modigliani, 1989).

Esta variación en los resultados puede deberse a varios factores, en primer lugar como ya se ha mencionado antes influye la subjetividad en el cálculo del CDAI, lo cual hace que si el estudio no es ciego (es decir que la persona que calcula el CDAI no debe de conocer el resultado de la analítica y endoscopia) los resultados pueden tender a ser más favorables. En segundo lugar la población estudiada es heterogenea pues en unos estudios predomina la afectación colónica y en otros la ileal y aún en

algunos no se especifica el lugar afectado.

En esta tesis no se ha estudiado el valor pronóstico de estos parámetros. Wright y cols. (1987) encuentran que de los índices clínicos, el CDAI es el que mayor sensibilidad tiene en detectar recidivas (aunque éstas son definidas clínicamente); Prantera y cols. (1982) por el contrario no encuentran que tenga valor en detectar recurrencias post-operatorias. Estos autores en 1984 intentaron comparar el valor del CDAI con la extensión de la enfermedad, independientemente de la actividad sin encontrar ninguna relación.

2.D. PARAMETROS ANALITICOS UTILIZADOS PARA DETERMINAR LA ACTIVIDAD

En la actualidad no hay test de laboratorio específico para diagnosticar la enfermedad inflamatoria intestinal. El examen en fresco de las heces distingue la diarrea debido a lesión mucosa de aquella que ocurre en procesos no invasivos; enorme importancia tienen los cultivos encaminados a excluir una causa infecciosa puesto que los síntomas, hallazgos radiológicos y endoscópicos pueden ser idénticos, sin olvidar que a veces pueden asociarse (Beck, 1987).

Por el momento ningún test puede diferenciar colitis ulcerosa de la enfermedad de Crohn; igualmente importantes son las determinaciones encaminadas a evaluar el grado de nutrición.

Este capítulo se vá a centrar en los parámetros que definen la actividad inflamatoria.

Dearing y cols., (1969) observaron la elevación de una glicoproteína en la colitis ulcerosa activa; Weecke y Jarnum (1971) investigan los niveles séricos de 19 proteínas en ambas enfermedades y encuentran la elevación de alguna (que hoy llamamos reactantes de fase aguda como la haptoglobina y el orosomucoide) mientras que otras (prealbúmina, transferrina, macroglobulina) estaban normales. Un año después Beecken y cols. (1972) investigan la pérdida proteica como marcador de actividad utilizando albúmina marcada.

Una vez que empezaron a realizarse estudios terapéuticos y la aseveración de la actividad adquirió importancia, se vió que eran precisas medidas que eliminaran la subjetividad del explorador, un segundo objetivo fue la predicción de recidivas. Pronto se observó que algunas determinaciones se correlacionaban bien con la actividad, y éstas eran los reactantes de fase aguda.

La génesis de los reactantes es la siguiente: Una vez que los linfocitos T se han activado, ya sea porque les haya sido presentado un antígeno por las células mononucleares ó por otra causa desconocida, liberan mediadores inmunológicos llamados citoquinas (en el caso de los linfocitos se denominan linfoquinas) que incluyen factores activadores de macrófagos y factores de la quimiotaxis de los monocitos. La liberación de estos factores resulta en la acumulación y activación de los fagocitos mononucleares que a su vez producen mediadores denominados monoquinas, una de ellas es la interleukina-1 (IL-1)

que juega un papel muy importante en la defensa inmune. Estimula a los neutrófilos y la producción de interleukina-2 (IL-2) por los linfocitos T, así como la producción de linfocitos B y la fabricación de inmunoglobulinas; finalmente estimula al hepatocito para la producción de unas proteínas que son los reactantes de fase aguda (Minuk y Lafreniere, 1986). Estas proteínas son el amiloide sérico A, proteína-C-reactiva, algunos componentes del complemento y factores de coagulación, alfa-1-antitripsina y alfa-glicoproteína ácida (Dinarello, 1988).

La interleukina-1 disminuye la albúmina ya que interviene en la regulación de proteínas en el nivel de mRNA; la respuesta hepática también incluye la síntesis de metaloproteínas, las cuales unen hierro y zinc produciéndose moderada hipoferrinemia e hipozinqueia (Dinarello, 1988).

2.D.1. Velocidad de Sedimentación Globular (VSG)

2.D.1.a. Colitis ulcerosa

En la colitis ulcerosa encontramos una correlación moderada entre la VSG y la actividad determinada por endoscopia ($r=0.5609$) que alcanza significación estadística. Tiene además una alta sensibilidad y especificidad (91.66 y 86.75% respectivamente. Valor predictivo positivo 81.48%, valor predictivo negativo 84.6%).

Desde que en 1955 Truelove y Witts incluyen en su índice la VSG la mayoría de los autores se refieren a ella en los estudios sobre la actividad facilitado además por su sencillez y bajo coste.

Algunos autores obtienen unos resultados similares a los presentados en esta tesis (Jensen y cols., 1976; Sachar y cols., 1986 encuentra una correlación de 0.54), pero algunos niegan el valor de esta determinación al no encontrar correlación (Descos y cols., 1983; Powell-Tuck y cols., 1982, si bien en el diseño de estos estudios se carece de un patrón fiable.

Si observamos la tabla 14 y figura 8 vemos que la VSG se eleva conforme aumenta la actividad, sin embargo si queremos establecer su valor en diferenciar los grupos de actividad entre sí vemos que la desviación estándar es muy alta y solamente alcanza significación estadística la diferencia del grupo de pacientes inactivos del grupo de actividad moderada ($p<0.05$) y del grupo de actividad severa ($p<0.01$).

El aumento de la VSG parece estar en relación a la actividad en sí más que a la extensión ya que no encontramos diferencia cuando se trataba de pacientes con colitis izquierda ó cuando la afectación del colon era total.

2.D.1.b. Enfermedad de Crohn

En la enfermedad de Crohn no encuentro correlación entre la VSG y el índice endoscópico de actividad (CDEI), $r=0.2461$ ($p<0.1$); la sensibilidad es del 78.26% y la especificidad es muy baja (29.41%). (Valor predictivo positivo 60%, valor predictivo negativo 55.55%).

Hay una amplia serie de publicaciones en las que se encontró que la VSG tenía gran valor en la determinación de actividad, Van Hees y cols. (1980) otorgan una utilidad moderada a la VSG, al hacer una regresión múltiple la constante es de 0.29, por tanto aporta poco al total del índice de actividad en relación a otros parámetros. Andre y cols. (1981, 1985) y Sachar y cols. (1986) sí obtienen buenos resultados con la VSG si bien en ambos estudios la correlación se estableció con medidas clínicas, este último autor encuentra mejor correlación cuando la afectación es de colon que cuando es de intestino delgado.

Sin embargo en los estudios en que se investiga la correlación de la VSG con medidas objetivas de actividad los resultados son distintos.

Así Crama-Bohbouth y cols. (1989b) no encuentran correlación de la VSG con la excreción fecal de granulocitos marcados ($r=0.060$ para intestino delgado, $r=0.135$ para colon y $r=0.291$ cuando la afectación es ileo-cólica); Park y cols. (1988) no encuentran correlación comparada con la actividad medida por gammagrafía y Meyers y cols. (1985) no encuentran correlación en ninguna de las localizaciones de la enfermedad cuando la comparan con la excreción fecal de alfa-1-antitripsina.

La VSG también se ha incluido en estudios cuyo objetivo es predecir la aparición de recidivas. Brignola y cols. (1986) aseguran que es de valor en la predicción de recurrencias ($p<0.004$), por el contrario Wright y cols. (1987) en un estudio de 200 pacientes en donde mide mensualmente una serie de parámetros analíticos no encuentra valor predictivo de la VSG.

Prantera y cols. (1984) intenta correlacionar los datos analíticos con la extensión de la enfermedad, independientemente de la actividad y no observa relación entre la extensión del proceso y la VSG.

Andre y cols. (1981; 1986) estudiaron la distribución de VSG según los grupos de actividad y aunque aquella aumentaba la desviación estándar era tan amplia que los grupos se solapaban entre sí; esto está de acuerdo con los resultados obtenidos en ésta tesis, como observamos en la figura la VSG aumenta según los grupos de actividad pero no alcanza significación estadística en la comparación entre ninguno de los grupos.

La modificación de la VSG está sujeta a un gran número de variables que incluye tanto variaciones en la concentración de proteínas séricas como cambios en el conteo de hematies, alterándose en innumerables procesos patológicos.

2.D.2. Hierro y Hemoglobina

2.D.2.a. Colitis ulcerosa

Tanto la hemoglobina como el hierro se correlacionan significativamente con la actividad endoscópica ($p < 0.01$ y $p < 0.0001$ respectivamente aunque para la hemoglobina es débil ($r = 0.3907$) y para el hierro moderada (0.5886).

En la hemoglobina hemos encontrado una alta especificidad pero muy baja sensibilidad (37.5%). Al separar los pacientes en los sub-grupos de actividad, la hemoglobina sólo discrimina entre los pacientes inactivos y los pacientes con algún grado de actividad ($p < 0.05$) pero no los distintos grupos entre sí (figura 7). Descos y cols. (1983) encuentra resultados similares, sorprendentemente tienen buenos resultados cuando lo que utiliza es el hematocrito aunque no ofrece explicación a estos resultados. Tampoco Truelove y Witts (1955) aclaran por qué escogieron la hemoglobina para desarrollar su índice de actividad.

El hierro sérico combina una alta especificidad y buena sensibilidad (valor predictivo positivo 93.75%, valor predictivo negativo 62.5%), en cuanto a la diferenciación de los sub-grupos de actividad sucede lo mismo que con la hemoglobina, es decir únicamente alcanza significación estadística en separar los pacientes activos de los inactivos (figura 7).

2.D.2.b. Enfermedad de Crohn

La correlación de la hemoglobina y el hierro con el CDEI aunque alcanza significación estadística ($p < 0.04$ y $p < 0.004$ respectivamente) es débil ($r = 0.3265$ y $r = 0.4430$). Como vemos en la tabla 20 poseen una buena sensibilidad y especificidad y por tanto un alto valor predictivo positivo (92.59%), la discriminación de actividad y no actividad alcanza significación estadística ($P < 0.01$) (figura 9).

De los estudios que estamos citando (Andre y cols., 1981; Meyers y cols., 1985; Brignola y cols., 1986; Wright y cols., 1987) ninguno ha encontrado correlación de estos dos parámetros con la actividad.

Hay que reseñar que Prantera y cols. (1984) no encuentran correlación del hierro sérico con la actividad inflamatoria, pero sí con la extensión de la enfermedad lo cual sugeriría que la modificación se produciría no por la actividad sino por pérdidas y a mayor superficie afectada menor sería el nivel sérico; no se han realizado estudios que confirmen esta hipótesis.

Sin embargo estudios experimentales indican que existen otros mecanismos a tener en cuenta más difíciles de cuantificar, sin olvidar la nutrición, que influirían en el comportamiento del hierro y hemoglobina en la enfermedad inflamatoria intestinal.

La depresión de hierro sérico puede aparecer rápidamente en periodos presintomáticos como sucede en procesos infecciosos, en animales de experimentación dosis subletales de endotoxina conducen a una disminución significativa de los valores séricos

a las 3 horas de la inyección (Baker y Wilson, 1965) y aunque también se ha observado un lento y moderado descenso del índice de saturación, la velocidad y concentración con la que el hierro desciende es mucho mayor (Beisel, 1976).

Por otro lado se ha documentado el acúmulo de hierro en hígado, sistema reticulo-endotelial y médula osea durante infecciones por medio de técnicas histoquímicas y de microscopía electrónica (Bersis y Breton-Gonus, 1962; Vanotti, 1957) por ello algunos autores han sugerido que la causa de la disminución del hierro sérico es principalmente debida a un movimiento de éste hacia los órganos de almacenaje (Beisel, 1976).

De igual forma que en estos estudios experimentales, en la enfermedad inflamatoria intestinal el hierro sérico puede estar disminuido mientras que la hemoglobina y sobre todo la ferritina sérica (que refleja la cantidad de hierro total) son normales (Bartels y cols., 1978).

En este estudio se diferencian claramente dos tipos de pacientes, en uno de los grupos además de la disminución del hierro sérico encontramos disminución de la ferritina y de la capacidad de saturación; estos pacientes presentan anemia como consecuencia de sangrado. En el otro grupo el descenso del hierro no se acompaña de alteración del resto de los parámetros no existiendo anemia, en este grupo se demostró por métodos isotópicos que el hierro total corporal era normal. Ello traería como consecuencia práctica que en los pacientes con hipoferrinemia debamos medir la ferritina sérica antes que comenzar un tratamiento prolongado con suplementos de hierro.

En este estudio no encuentran que exista alteración de la absorción de hierro (medida con la administración de hierro marcado), ésto no es sorprendente ya que este ion se absorbe en duodeno y primeros segmentos de yeyuno (Whelby y cols., 1970).

2.D.3. Plaquetas

La correlación de la determinación de plaquetas y la actividad endoscópica en la colitis ulcerosa es debil ($r=0.4890$) aunque alcanza significación estadística ($p<0.002$); en la enfermedad de Crohn no se encuentra correlación ($r=0.1686$).

En ambos casos la sensibilidad del test es baja (30.43% y 56.52% respectivamente) y mayor su especificidad. No tiene, en ninguno de los casos, valor en discriminar subgrupos de actividad (unicamente en la colitis ulcerosa la comparación de los pacientes inactivos con los pacientes de actividad severa tiene significación estadística; $p<0.02$).

Pocos estudios han utilizado las plaquetas como índice de actividad, Wright y cols. (1987) no encuentran ningún valor para detectar actividad ni como factor pronóstico.

Harries y cols. (1983) si encuentran correlación con la actividad en la enfermedad de Crohn, si bien la comparación se realizó con otro parámetro clínico que fue el orosomucoide.

El estudio más amplio realizado para cuantificar el valor de la determinación del recuento plaquetario como medida de

actividad es el publicado por Talstad y cols. (1973), estudiaron 116 pacientes con colitis ulcerosa y 43 con enfermedad de Crohn, aunque la comparación se establece con el estado clínico y con datos analíticos (VSG, hemoglobina, hierro y leucocitos), encuentran que tiene utilidad en la colitis ulcerosa y en la enfermedad de Crohn cólica, no así cuando la afectación es de intestino delgado. Estos autores demuestran un acortamiento de la vida media y aumento del turnover pero la trombocitosis esté probablemente en relación al estímulo producido por el sangrado.

2.D.4. Proteína-C-reactiva

El descubrimiento de la proteína-C-reactiva (PCR) hace más de 50 años condujo a la descripción de reacción de fase aguda que es fundamental para la respuesta del organismo a una agresión.

Fue aislada por Tillet y Francis en 1930. Estaban investigando la reacción serológica en neumonías con extractos de neumococos y observaron que una fracción polisacárida no específica, a la cual llamaron fracción C, se precipitaba con el suero de pacientes con la enfermedad; después de la fase aguda de la enfermedad la capacidad del suero del paciente para precipitar el polisacárido C había desaparecido. El compuesto C reactivo no fue encontrado en individuos sanos y sí en otros con varios tipos de infecciones.

La PCR es sintetizada en el hepatocito y se compone de cinco subunidades polipeptidas no glicosiladas e idénticas entre sí (Pepys, 1981). En adultos normales la concentración media sérica es de 0.8 mgr./L., el 90% no alcanzan los 3 mgr./L. (Shine y cols., 1981).

La estructura y función de la PCR ha revelado la existencia de una única familia de proteínas plasmáticas que incluirían a ésta y al amiloide sérico P. Estas proteínas han sido conservadas a través de la evolución de los vertebrados (Pepys, 1981).

El incremento de la PCR es una característica de enfermedades inflamatorias infecciosas ó no, pudiendo actuar como un mecanismo precoz de reconocimiento inespecífico para productos de microorganismos como para un amplio espectro de productos autólogos que son constituyentes celulares y liberados de los tejidos dañados (Pepys, 1981).

La PCR precipita sustancias solubles y aglutina otras no solubles; una vez formado el complejo, éste es un potente activador del complemento y puede actuar también como opsonizante y facilitar la fagocitosis, así como adherirse a los linfocitos T para modificar algunas de sus funciones (Mortensen y cols., 1975), puede disminuir la agregación plaquetaria (Fiedel y Geuwutz, 1976) y finalmente aumentar la movilidad de los leucocitos (Pepys, 1981).

El significado de la diferente respuesta de la PCR a aparentemente procesos inflamatorios similares es desconocido. Puede únicamente reflejar la extensión del tejido dañado, aunque ésto parece improbable ó tratarse de variedades genéticas en la

capacidad de producir PCR.

La respuesta no está afectada por el uso de antiinflamatorios, y se modifica en 24-48 horas en respuesta a la aparición ó resolución de la inflamación; estos hechos distinguen a la PCR de otros reactantes de fase aguda y junto con la disponibilidad de un rápido y preciso método de cuantificación contribuyen a su importancia en la práctica clínica (Fagan y cols., 1982).

2.D.4.a. Valor de la PCR en la determinación de actividad

En los pacientes con colitis ulcerosa la correlación de la PCR con la endoscopia es de 0.6155, $p < 0.0001$. La sensibilidad del test es baja (52.24%) pero la especificidad es del 100% al no haber falsos positivos. En esta serie no se halla utilidad en la discriminación de los subgrupos de actividad, unicamente la comparación de los pacientes inactivos con el grupo de pacientes severos alcanza significación estadística ($p < 0.01$).

En los pacientes estudiados con enfermedad de Crohn la correlación no alcanza significación estadística ($r = 0.3685$, $p < 0.06$). El test tiene una moderada sensibilidad y especificidad, siendo incapaz incluso de discriminar a los pacientes inactivos de los del grupo de mayor severidad.

En un estudio referido a pacientes con colitis ulcerosa, Descos y cols., 1983 no encuentran correlación de la PCR con la actividad. Prantera y cols. (1988) afirman que determina adecuadamente la actividad, y además es el único dato analítico que en la colitis ulcerosa se correlaciona con la extensión, al contrario que en la enfermedad de Crohn en que este mismo grupo de autores no encuentran que la elevación de la PCR se correlacione con la extensión y sí con la actividad (Prantera y cols. 1984). Refiriendose específicamente a la enfermedad de Crohn, Meyers y cols., 1985; Park y cols., 1988; Crama-Bohbouth y cols., 1989; no encuentran correlación de la PCR con la actividad inflamatoria determinada por diversos métodos objetivos.

Andre y cols. (1981; 1985) encuentran que la PCR aumenta significativamente cuando existe actividad, aunque como ya se ha mencionado, estos autores solamente utilizan parámetros clínicos para definir ésta.

Saverymuttu y cols. (1983b) encuentran una alta correlación de la PCR con la excrección fecal de leucocitos marcados ($r = 0.716$, $p < 0.001$); en este estudio también el CDAI se correlaciona fuertemente con la excrección de leucocitos ($r = 0.731$), lo cual es ciertamente sorprendente como ya se vió por lo que probablemente se trate de una población muy seleccionada de enfermos.

Tampoco parece que sea capaz de predecir las recidivas, como así indican los estudios de Wright y cols. (1987) y Brignola y cols. (1986). Puleo y cols. (1988) encuentran que tiene algún valor como predictor si bien el número de los pacientes de su estudio es bastante inferior a los anteriores.

En otras series se ha analizado conjuntamente el valor

de la PCR en ambos procesos (Fagan y cols., 1982; Saverymuttu y cols., 1986b; Chambers y cols., 1987) y encuentran correlación en ambos procesos pero más significativa en la enfermedad de Crohn, ésto sugiere que la diferente respuesta en ambas entidades podría sugerir la diferente patología, ciertamente en las lesiones de enfermedad de Crohn hay siempre un mayor componente de células mononucleares (linfocitos y macrófagos) mientras que en la colitis ulcerosa predomina el infiltrado de neutrófilos; hay sin embargo muchos procesos en los cuales la histología muestra sólo infiltración aguda polimorfonuclear en los cuales la PCR se eleva (Pepys y cols., 1983); tampoco esta hipótesis es compatible con los resultados obtenidos en esta tesis. Es posible que en algunas ocasiones los macrófagos sean estimulados directamente por productos bacterianos ó por material de las células autólogas dañadas, aunque es difícil de explicar porqué sucede en algunos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y no en otros. Saverymuttu y cols. (1984, 1986b) proponen que un grupo de pacientes son constitucionalmente diferentes y son incapaces de producir una respuesta de fase aguda que podría ser genéticamente determinada, aunque no aportan nada que justifique esta hipótesis.

A pesar de estas controversias la PCR se ha usado frecuentemente en los estudios de actividad, si bien es un test que se modifica en una amplia lista de procesos (lupus, artritis reumatoidea, meningococemia etc.) no lo hace en procesos banales como la influenza en los que sí se pueden alterar otros reactantes como el amiloide sérico ó la VSG (Whicher y cols., 1985).

2.D.5. Albúmina

En 1839 Ansell reconoció las propiedades de una proteína vital a muchas funciones del organismo; escribió en Lancet "La albúmina es indudablemente uno de los más importantes constituyentes del organismo animal, se encuentra no sólo en suero, sino también en linfa, fluidos de tejidos celulares, humor vitreo y otros fluidos".

La albúmina es una proteína que contiene sólo una cadena polipeptídica de 580 a 585 aminoácidos dependiendo de la especie, no tiene moléculas de carbohidratos. Es rica en glutámico, aspártico, lisina y arginina; la estructura secundaria es un único modelo de doble asa mantenidas unidas por puentes de sulfuros. Se aísla fácilmente del plasma y presenta gran solubilidad (Rothschild y cols., 1988). Es sintetizada en el hígado, estudios con antígenos antialbúmina han demostrado que todos los hepatocitos la sintetizan siendo inmediatamente secretada (Brands y cols., 1983). Se produce en el retículo endoplásmico pasando al aparato de Golgi y de aquí por medio de vesículas a la superficie (Peters y cols., 1971).

La albúmina tiene dos funciones primordiales, mantenimiento de la presión oncótica y transporte de una gran variedad de sustancias. Su nivel sérico es el resultado neto de tres

procesos: síntesis y secreción en el hepatocito, distribución y degradación. En el adulto tiene una vida media de 15 días y se producen 15 gramos/día.

La síntesis de albúmina está influida por varios factores (hormonales, presión oncótica, edad), pero en las enfermedades crónicas además hay que tener en cuenta el grado de nutrición, estrés, fiebre etc. (Gothschild y cols., 1988).

El nivel sérico de albúmina es un índice de salud y enfermedad; la malnutrición ó disminución de la ingesta protéica in vivo resulta en una disminución de la síntesis de albúmina, este cambio ocurre aproximadamente a los 2 días.

El estrés tanto si es traumático ó inflamatorio se asocia con hipoalbuminemia. En la fase aguda de la inflamación disminuyen la pre-albúmina, albúmina y transferrina mientras que aumentan el fibrinógeno, haptoglobina, ceruloplasmina y otros reactantes (Bernuau y cols., 1983). Se creía que una sustancia mensajera pasaba del lugar de la lesión al hígado produciendo la alteración de la síntesis de las proteínas, pero se ha demostrado que la interleukina 1 y 2 y el factor de necrosis tumoral regulan positivamente la expresión genética para los reactantes de fase aguda y negativamente para albúmina y transferrina; entonces independientemente del factor que causa la necrosis celular el estímulo positivo y negativo es el mismo (Perlmutter y cols., 1986). El porqué unas proteínas aumentan y otras disminuyen probablemente reside en la capacidad de los factores para modificar el mRNA.

En algunos procesos intestinales son importantes las pérdidas hacia el intestino. Van Hees y cols. (1980) encontraron una buena correlación entre la albúmina sérica y las pérdidas protéicas intestinales, pero no entre éstas y el nivel sérico de gammaglobulinas, proteínas totales y haptoglobina; por ello consideran que la albúmina sérica es un buen parámetro para medir la actividad inflamatoria y por ello le otorgan un gran valor en su índice (Van Tongeren y Eekhout, 1976; Van Hees y cols., 1980).

2.D.5.a. Colitis ulcerosa

La correlación de la actividad medida por endoscopia y la determinación de albúmina es de 0.4838 ($p < 0.002$).

No tenemos ningún falso positivo siendo la especificidad del 100%. Como vemos en la figura 7 el nivel de albúmina sérica disminuye conforme aumenta la actividad, pero solamente alcanza significación estadística la comparación del subgrupo de pacientes con actividad moderada ó severa con el de pacientes inactivos.

Descos y cols. (1983) encuentran también que la determinación de albúmina añade poca información al estudio de la actividad, por el contrario Buckell y cols. (1979) sí encuentran correlación con la actividad.

2.D.5.b. Enfermedad de Crohn

De todos los parámetros analíticos que se han estudiado en los pacientes con enfermedad de Crohn en esta tesis, la albúmina sérica ofrece la mejor correlación con el índice de actividad endoscópico ($r=0.4522$) que tiene significación estadística ($p<0.003$).

Ofrece también una alta sensibilidad y especificidad (82.76 y 90.91 respectivamente) y por tanto un alto valor predictivo positivo (96%).

En este estudio, la albúmina sérica discrimina entre todos los pacientes con actividad y los inactivos ($p<0.01$), así como asegura la severidad (comparación de pacientes con actividad leve y moderada versus severa $p<0.05$).

Aunque Andre y cols. (1981; 1985) no encuentran una buena correlación entre el índice de actividad clínica y la albúmina, para otros autores es uno de los mejores parámetros analíticos ya que además de informar de la actividad nos ofrece una aproximación al estado nutricional del paciente.

Lloyd-Still y Green (1979) en un estudio realizado en población infantil encuentran una buena correlación con la actividad; reseñados han quedado los estudios de Van Tongeren y Eekhout (1976) y Van Hees y cols. (1980).

Crama-Bohbouth y cols. (1989b) encuentran una correlación parecida a la obtenida en esta tesis cuando compara la albúmina sérica y la excrección de granulocitos ($r=0.528$, $p<0.001$). También Meyers y cols. (1985) obtiene buena correlación comparandola con la excrección fecal de alfa-1-antitripsina.

En el estudio de Prantera y cols. (1984) la albúmina se correlaciona bien con la extensión de la enfermedad lo cual refleja el resultado de la pérdida de proteínas y eventualmente la malnutrición.

No se ha encontrado por el contrario que la albúmina tenga sensibilidad para predecir la aparición de recidivas (Brignola y cols., 1986; Wright y cols., 1987).

2.D.6. Alfa-1-glicoproteína ácida (Orosomucoide)

Fue observado en 1882 como un residuo rojo-marrón que permaneció en solución después de que el suero fue hervido, de ahí deriva su nombre (Referido en Chiu y cols., 1977). El peso molecular ha sido estimado en 1.000 daltons, el 42% es carbohidrato (manosa, galactosa, fucosa) y tiene un alto contenido en ácido siálico (12%); el carbohidrato está fuertemente unido a la proteína y no puede ser separado a menos que sea drásticamente tratado. Los polipéptidos son sintetizados en los microsomas hepáticos y después se le añaden las moléculas de carbohidratos (Dearing y cols., 1969). Migra con la fracción alfa-1 protéica.

Esta sustancia es un constituyente normal del suero y su concentración se eleva durante la fase aguda de la inflamación y también en otros procesos como neoplasias y quemaduras severas.

El hígado es el lugar primario de la síntesis y secreción. Alper y cols. (1980) estudiaron ocho casos de trasplante hepático y observaron cambio del tipo de proteína del receptor al tipo de proteína del donante, esto indica que se produce principalmente en el hígado; se ha demostrado que también puede ser secretada por linfocitos T después de la activación de cultivos mixtos de linfocitos, además la fluorescencia indirecta ha revelado que está presente en la membrana celular de linfocitos, monocitos y neutrófilos (Ganmberg y Anderson, 1978).

Las propiedades biológicas no son bien comprendidas, puede unirse a la vitamina B12, progesterona y tromboplastina (Chiu y cols., 1977), pero posiblemente su función más importante pueda ser su papel en la inmunorregulación ya que se ha demostrado que produce inmunosupresión, adición de alfa-1-glicoproteína purificada a células linfoides en cultivos resulta en una inhibición dosis dependiente de transformaciones blásticas, reacciones citotóxicas, fagocitosis y secreción de anticuerpos. (Cheresh y cols., 1984). Chiu y cols. (1977) demuestran que el orosomucoide inhibe tanto la blastogénesis de linfocitos en respuesta a mitógenos y su capacidad de formar rosetas T, pero no de B, una concentración de 7 microgramos/ml de esta sustancia resulta en un 40% de la capacidad de inhibición y el incremento hasta 3000 microgramos/ml. sólo produce el 50% de la capacidad de inhibición de la reacción leucocitaria. Por tanto parece que el efecto principal se ejerce sobre los linfocitos T, el mecanismo subyacente no es claro, podría combinarse ó alterar la superficie linfocitaria ó modular factores intracelulares. Finalmente se ha visto que inhibe la actividad natural killer (NK) (Okimura y cols., 1985).

2.D.6.a. Colitis ulcerosa

La correlación de la actividad inflamatoria con el orosomucoide es moderada ($r=0.6694$) y alcanza una alta significación estadística ($p<0.0001$).

Descos y cols. (1983) encuentran que el orosomucoide refleja el grado de actividad, encontrando una correlación similar a la obtenida en esta tesis, si bien utilizan parámetros clínicos para definir la actividad. Birger-Jensen y cols. (1976) obtienen una buena correlación del nivel sérico de orosomucoide con la actividad de la enfermedad determinada por criterios clínicos parecidos a los empleados por Truelove y Witts y con los niveles séricos y excreción de albúmina.

Este parámetro tiene una alta especificidad, pero baja sensibilidad (50%), estos resultados están de acuerdo con los publicados por Chambers y cols. (1987) que obtiene una sensibilidad del 57% y especificidad del 100%, esto indica que no hay incremento del nivel sérico en ausencia de inflamación.

Si separamos los pacientes de acuerdo a su grado de actividad vemos que la media de sus valores aumenta con el grupo (figura 8), pero solamente alcanza significación estadística ($p<0.05$) para diferenciar pacientes activos de los inactivos, por

tanto el solapamiento es grande y no se puede afirmar que el valor del orosomucoide discrimine entre estos subgrupos, resultados que coinciden con los publicados por Dearing y cols. (1969).

2.D.6.b. Enfermedad de Crohn

La correlación del índice endoscópico (CDEI) y el orosomucoide no alcanza significación estadística ($p < 0.1$).

La sensibilidad de este test es de 83.33% y la especificidad de 66.66% (una situación contraria a lo que sucede en colitis ulcerosa). Vemos también que en la enfermedad de Crohn este test es incapaz de discriminar la actividad por presentar una alta desviación estandar, no existiendo en ningún caso significación estadística, ni aún para diferenciar pacientes sin actividad con aquellos activos (figura 10).

En las publicaciones de Andre y cols. (1981; 1985) el orosomucoide es la determinación analítica que mejor correlaciona con la actividad determinada por criterios clínicos; más importancia concedemos a la publicación de Meyers y cols. (1985) en los que encuentra buena correlación utilizando como patrón estándar la excrección de alfa-1-antitripsina.

Nuestros resultados concuerdan con los obtenidos por Crama-Bohbouth y cols. (1989b) que no aprecian correlación estadísticamente significativa cuando se refiere a la enfermedad de Crohn de colon ($r = 0.322$, $p < 0.1$) empleando como índice de actividad la excrección fecal de granulocitos marcados con Indio-111.

Un punto interesante es el del poder predictivo para los brotes en pacientes asintomáticos. En dos estudios (Brignola y cols., 1986; Wright y cols., 1987) encuentran que el único valor que estaba significativamente aumentado previamente a la aparición clínica de los síntomas, era el orosomucoide ($p < 0.0001$ en el estudio de Brignola y $p < 0.05$ en el estudio de Wright), estas observaciones nos permiten asumir que tales anomalías en los niveles de orosomucoide en pacientes en aparente remisión reflejan estadios precoces de inflamación sub-clínica.

De todas formas, su normalidad tampoco garantiza una certeza de un largo periodo de remisión y por supuesto, la repetición de análisis en intervalos cortos causa problemas al paciente y al propio laboratorio.

El aumento del orosomucoide está en relación a la actividad, independientemente de la extensión de la enfermedad (Prantera y cols., 1984).

2.D.7. Alfa-1-antitripsina

La capacidad del suero para inhibir la tripsina fue reconocido hace aproximadamente un siglo (Camus y Grey, 1887) y pocos años después se observó la presencia de enzimas

proteolíticas dentro de los leucocitos, sugiriéndose entonces que la capacidad inhibitoria podría proteger los tejidos contra el daño enzimático. La mayoría de la actividad inhibitoria aparece limitada a la región de la alfa-1-globulina sérica de la que se aisló una proteína específica llamada alfa-1-antitripsina (Schultze y cols., 1962).

Esta es una glicoproteína de peso molecular de 52.000 daltons, sintetizada principalmente en el hígado (Alper y cols., 1980). Está formada por una cadena polipeptídica de 394 aminoácidos (de la cual se conoce la secuencia completa), con una proporción de carbohidratos del 12% del peso molecular total (Mega y cols., 1980); el gen responsable que regula la producción está situado en el cromosoma 14, existen aproximadamente 30 variantes bioquímicas, conocidas colectivamente como sistema Pi (Proteasa inhibitor). El polimorfismo genético fue descubierto por Fahrenhold y Braend (1965); las variantes son designadas de acuerdo a su movilidad, la más frecuente es el tipo M y otras importantes son el S y Z, el tipo S es más frecuente en España y Portugal que en el resto de Europa (Hutchinson, 1988).

Biamond y cols., (1984) no encuentran diferencia en la distribución de fenotipos en los pacientes con colitis ulcerosa y la población normal. En su serie, uno de los pacientes con colitis ulcerosa y colangitis esclerosante tenía el fenotipo MZ; en uno que se asociaba colitis ulcerosa con diabetes y en dos asociados a sarcoidosis el fenotipo era MM. Si existe asociación entre las manifestaciones extraintestinales y un determinado fenotipo no se conoce en la actualidad.

La concentración sérica de alfa-1-antitripsina fue determinada en pacientes con colitis ulcerosa y en controles, en los primeros estaba aumentada con respecto a los segundos independientemente del fenotipo, pero sólo alcanzaba significación estadística para los fenotipos MM y MS.

Tampoco en la enfermedad de Crohn Klasen y cols. (1980) encuentran diferencias en la distribución de fenotipos con respecto a la población normal, aunque también aquí, el nivel medio está elevado con respecto a los controles.

Su acción no se dirige sólo a antagonizar la tripsina, también lo hace con la elastasa de los lisosomas leucocitarios, así como la quimotripsina, catepsina, plasmina y trombina (Feldman, 1984).

Aumenta en respuesta a estímulos inflamatorios y puede jugar un papel de protección contra las proteasas liberadas dentro de los fluidos orgánicos por los leucocitos y bacterias (Mega y cols., 1980).

Se ha sugerido la posibilidad de una producción extrahepatocitaria e incluso extrahepática ya que ha sido localizada en polinucleares, monocitos, macrófagos y en la superficie de linfocitos activados, pero no cuando no lo estaban; ello podría indicar que el control de la actividad proteolítica puede ser importante en la regulación de la blastogénesis linfocitaria (Lipsky y cols., 1979); también se ha encontrado un efecto inhibitor sobre la actividad NK (Okimura y cols., 1985).

2.D.7.a. Colitis ulcerosa

En esta serie se encuentra una buena correlación de la alfa-1-antitripsina con la actividad determinada por colonoscopia ($r=0.7387$, $p<0.0001$). Al separar los pacientes por grupos de actividad vemos que los niveles medios aumentan (figura 8), aunque sólo alcanzan significación estadística en la distinción de pacientes inactivos de los activos ($p<0.01$). Esta enzima es muy específica de actividad (92.31%), siendo la sensibilidad del 63.15%.

Cuando se ha correlacionado con la actividad clínica, Descos y cols. (1983) no obtiene buenos resultados, sin embargo Weeke y Jarnum (1971) si hallaron que esta proteína era un buen indicador de la actividad inflamatoria.

Recientemente Amiguet y cols. (1989) además de demostrar buena correlación con la actividad, al separar ésta en subgrupos (leve, moderada y severa) encuentran diferencias significativas en el nivel medio obtenido en cada grupo.

Como la alfa-1-antitripsina es un reactante de fase aguda, la relación entre la actividad de la enfermedad y la concentración sérica podría ser esperada; sin embargo el aumento no es debido exclusivamente a esto, pues como ya hemos visto está elevada significativamente aún en pacientes inactivos, sobre todo en algunos fenotipos.

2.D.7.b. Enfermedad de Crohn

La correlación entre el nivel sérico de alfa-1-antitripsina y el índice endoscópico descrito por Modigliani es de 0.4583 ($p<0.02$), este parámetro no sirve para discriminar entre subgrupo de actividad ya que en ningún caso alcanza significación estadística (figura 10). No tiene tampoco, en este estudio una alta sensibilidad y especificidad (75 y 50% respectivamente).

Estos resultados son similares a los obtenidos por Andre y cols., (1981; 1985) que obtienen una pobre correlación de esta proteína con la actividad.

Varios autores (Meyers y cols., 1985; Crama-Bohbouth y cols., 1989b) encuentran que la medida de alfa-1-antitripsina en heces y sobre todo la determinación del aclaramiento es uno de los mejores parámetros para valorar la actividad, tanto en la enfermedad de Crohn de colon como en la ileal.

En cuanto al valor pronóstico de esta determinación las series publicadas al respecto muestran resultados contradictorios. Así mientras Wright y cols. (1987) no encuentran valor predictivo, Brignola y cols. (1986) e su serie obtienen una capacidad de predicción de recidivas muy alta, ya que los niveles basales de aquellos que posteriormente tienen una recidiva son significativamente más altos de aquellos pacientes que permanecen inactivos ($p<0.0006$).

2.E. VALOR DE LA GAMMAGRAFIA CON LEUCOCITOS MARCADOS EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

El desarrollo y uso de los leucocitos marcados ha sido un avance no muy reciente. La técnica de marcaje fue descrita por Thakur y cols. (1976), Thakur estudió su uso en perros (Thakur y cols., 1977a) y posteriormente en humanos (Thakur y cols., 1977b), también otros autores emplearon este método en la detección de accesos intra-abdominales (Segal y cols., 1976; Martin y cols., 1979; Coleman y cols., 1980).

Más tarde los resultados condujeron a que esta técnica se emplease para diversos procesos inflamatorios (Laue y cols., 1984). (Asbill y cols., 1985 en colitis infecciosas; Bell y cols., 1986 la emplearon en colitis isquémicas; Navarro y cols., 1986 en apendicitis; Sfakianakis y cols., 1982 en la fiebre de origen desconocido; Raptopoulos y cols., 1982 en osteomielitis; en la detección de rechazo de riñones trasplantados (Forstrom y cols., 1981) infecciones de injertos (Calvelo. Observacion no publicada).

Pero donde su utilidad adquirió mayor trascendencia fue en el estudio de la actividad de la enfermedad inflamatoria intestinal gracias a los estudios de Segal y cols., 1981 y Saverimuttu y cols., 1982.

Aunque este método puede suponer una ayuda inestimable, permanecen aun problemas que creemos se irán resolviendo conforme avance la experiencia en esta técnica.

Procedemos a describir los distintos elementos que influyen en el marcaje de los leucocitos.

2.E.1. Leucocitos. Estudios de cinética (McAfee y cols., 1984)

2.E.1.a. Neutrófilos

Son los granulocitos más numerosos y se distinguen por su citoplasma granular, el nucleo es segmentado. Estas células son muy móviles (19 micras/min.). Tienen una alta tasa de turnover con una vida media de 2 semanas, se ha observado que el tiempo de maduración desde la última división es de 4 días pudiendo acortarse a 2 en procesos infecciosos. Estas células intervienen en múltiples funciones defensivas y reparativas del organismo, cuando se encuentran en la sangre estan en camino hacia los tejidos y permanecen en el torrente sanguíneo una media de 6-7 horas. Normalmente migran al bazo, hígado, pulmones y tracto gastrointestinal donde estan 2-3 días y aquí se destruyen, nunca vuelven a la sangre.

En caso de existir un foco inflamatorio tienen una gran afinidad por él, en ratas casi el 10% de los neutrófilos se acumulan diariamente en los abscesos, esto es de gran utilidad para el estudio de la inflamación con leucocitos marcados.

2.E.1.b. Linfocitos

Los estudios de marcaje han sido limitados al total de la población linfocitaria y los circulantes sólo representan el 1% del total. La diferencia de los diversos tipos por medios físicos es totalmente imposible. Aunque son móviles no son capaces de fagocitar ó extenderse en una superficie al contrario que los neutrófilos. En estudios realizados para determinar la cinética de estas células se precisaron niveles elevados de isótopo para conseguir su detección produciéndose una alteración de estas células.

2.E.1.c. Monocitos

El conocimiento de la cinética de los monocitos es escaso, parece ser que solamente el 30% son circulantes y tienen una vida media de 1 a 7 días según los autores, menos se conoce de la migración en la enfermedad (se estima solamente en el 1%). Es difícil separar los monocitos del resto de las células por su escaso número y son marcados por fagocitosis.

2.E.2. Marcaje celular. Elección del isótopo

Desde 1959 en que Athens y cols., marcan granulocitos con DFP-32 para el estudio de cinética in vivo, han sido diversos los isótopos empleados para el marcaje. Harvey y Silva (1973) utilizan Cromo-51, pero encuentran baja eficiencia de marcaje, vida media larga (27 días) y baja emisión fotónica externa resultando inútil para la gammagrafía. Burleson y cols. (1974) marcan leucocitos con citrato de Galio-67, obtienen una eficacia de marcaje únicamente del 6%, posteriormente se utilizan compuestos de Tecnecio (English y Andersen, 1975), en 1976 Thakur y cols., consiguen marcar leucocitos con un complejo de indio-111-oxina que aparte de tener un alto rendimiento de marcaje, conserva la función leucocitaria y tiene unas características físicas adecuadas para su detección gammagráfica.

El indio-111 es un isótopo radioactivo con una vida media de 67 horas, emitiendo radiación gamma de 173 y 274 keV lo cual es adecuado para la captación externa por gammacamara (Thakur y cols., 1977b). Una vez transcurrido el tiempo de estabilidad, la solución de indio-111 se contamina con indio-114m que tiene una vida media de 49.5 días y se transforma en indio-114 (vida media 71.9 segundos) el cual sufre un beta decay (99.5%; 777 KeV). La radiación de estos compuestos es alta porque combina la vida media larga del indio-114m con alta energía beta del indio-114. Detección de fotones de 190.3 KeV (producidos por la transformación en indio-114m) en muestras de indio-111-oxina ocurre pasada su vida media y nos alerta de la contaminación del

compuesto (Marcus y cols., 1985)

El indio-111 en forma iónica (cloruro) no marca células; sin embargo cuando es quelado con ciertos compuestos forma complejos neutros que lo hacen un excelente trazador para neutrófilos (Hellin y Martin Berrocal, 1986).

El quelante utilizado por Thakur fue la oxina (8-hidroxiquinolona), éste es un agente lipófilo bacteriostático, usado tópicamente como antiséptico, fungicida y espermicida. El indio-111 en presencia de un exceso de oxina forma un complejo saturado en proporción 1:3 cuya neutralidad es demostrada por su inmovilidad durante la electroforesis.

Cuando las células son incubadas con el isótopo entre el 75-95% de la actividad es asociada a la célula antes de media hora. Hay tres formas en que la partícula de isótopo puede ser captado por los leucocitos que son fagocitosis, picnocitosis y difusión pasiva, puesto que el compuesto es altamente lipofílico la difusión pasiva es el principal medio de marcaje, es por ello importante asegurar que no existe contaminación con hematies puesto que el isótopo podría también difundir a ellos.

2.E.3 Problemas en el marcaje celular

2.E.3.a. Técnicas de separación

La separación de los granulocitos es obligada ya que con la tecnología actual no podemos realizar el marcaje ni in vivo ni en sangre completa, la técnica de separación debe de conseguir obtener la mayor pureza de la población de granulocitos manteniendo la máxima viabilidad de estas células. Veremos posteriormente que estos objetivos son a veces incompatibles. Es claro que la población eritrocitaria debe ser extraída completamente ya que su número es varias miles de veces mayor en sangre total a los leucocitos. Las plaquetas son fácilmente eliminadas debido a su pequeño tamaño y menor peso.

Se han descrito varias técnicas de separación:

1) la mas simple es la centrifugación de sangre anticoagulada pero se obtienen pocos leucocitos (McAfee y cols., 1984).

2) Sedimentación: es un método facil y eficaz, nosotros, al igual que la mayoría de los autores preferimos como anticoagulante el ACD a la heparina, ya que se ha demostrado que es menos lesivo para los leucocitos y éstos tienen menos tendencia a adherirse a las paredes plasticas (McAfee y cols., 1984). Después de 1 hora de sedimentación por gravedad la mayoría de las plaquetas y el 70% de los leucocitos estan en el plasma sobrenadante, pero también una gran cantidad de hematies, por ello es necesario utilizar un agente agregante eritrocitario, se utilizaba dextrano al 6%, aunque parece que la metilcelulosa al 2% en suero salino es más potente (Boyum, 1974). McAfee y cols., 1984 recomiendan hidroxietil almidon (Hespan) que es tan efectiva como

la anterior. Está aprobada para su uso por la FDA y no se ha asociado a reacciones alérgicas, la sedimentación de los hematies es más rápida y la cantidad de leucocitos que obtenemos mayor (McAffee y cols., 1984).

La metil-celulosa la utilizan varios autores (Thakur y cols., 1977a,b; Navab y cols., 1987; Slaton y cols., 1985). El Hespan ha sido utilizado además de por nosotros, por Saverymuttu y cols. (1983a,b) y por Segal y cols. (1981).

3) Gradientes de densidad: Rabinowitz (1964) utilizaba columnas y bolitas de vidrio donde se adherían los leucocitos y monocitos, pero no los hematies, sin embargo la eficacia de este método no era buena ya que sólo se obtenían el 22% de los granulocitos del donante.

Tal vez la técnica que más difusión y popularidad alcanzó fue la separación en gradientes de densidad en Ficoll (Boyum, 1968). Este autor descubrió el valor del Ficoll en la separación de leucocitos, Ficoll puede asociarse a otros compuestos como el ditrizoato sódico pero en la actualidad lo más habitual es el Ficoll-Hypaque, que es un polímero de azúcar de diversas densidades. En un primer momento obtenemos plasma rico en leucocitos bien por sedimentación espontánea ó por sedimentación con dextrano. La solución de Ficoll-Hypaque crea un gradiente de densidad y al suspender la solución de plasma rica en leucocitos separamos los linfocitos de los granulocitos (English y Anderson, 1974). Los eritrocitos que han permanecido pueden ser lisados con cloruro amónico (Crama-Bobouth y cols., 1989a).

Aunque esta técnica es muy popular algunos estudios han demostrado que el método con Ficoll-Hypaque puede afectar al metabolismo del granulocito (Dooley y cols., 1982), estos autores propusieron la separación en gradientes de Percoll compuesto por partículas de sílice recubierta con polivinilpirrolidona (PVP), este compuesto no es tóxico para los leucocitos y es posible obtener diferentes gradientes de densidad perfectamente calibrados para distinto tipo de separaciones (Steinmetz y cols., 1981).

Otras técnicas que requieren mayor complejidad son la citometría de flujo y la elutriación.

De todas formas no está demostrado que el obtener granulocitos puros ó mezclados, en determinadas proporciones con otras células modifique la sensibilidad en la detección de procesos inflamatorios abdominales (Schauwecker y cols., 1988).

2.E.3.b. Test de control de calidad

Realizar test de control de calidad antes de inyectar los leucocitos marcados en cada enfermo es problemático por la naturaleza de las pruebas que se requieren.

Las funciones normales de los leucocitos incluye locomoción fagocitosis y destrucción de bacterias. Cuando se examina in vitro, estas funciones aseguran la viabilidad de los leucocitos aislados a través de diversas técnicas y marcados con un isótopo

y un quelante.

Neutrófilos normales colocados en una placa de vidrio recubierta de una capa protéica muestran un movimiento amebóide aleatorio, el cual es el resultado de la interacción de microfilamentos de actina y miosina y tal vez de microtubulos. (Wilkinson, 1979). Este tipo de locomoción puede llegar a ser direccional bajo la influencia de ciertas sustancias químicas conocidas como agentes quimiotacticos que incluyen productos bacterianos, componentes del complemento y productos de tejidos dañados. Se cree que ejercen su influencia uniéndose a la membrana de los neutrófilos y alterando su permeabilidad a los iones, especialmente sodio y calcio (Wilkinson, 1979).

Quimiotaxis ha sido estudiada in vivo realizando abrasiones superficiales (ventana de piel, aunque esto sólo hace una determinación cualitativa). Sin embargo el método más utilizado es el de la cámara de Boyden, es una técnica in vitro y ofrece resultados cuantitativos (Boyden, 1962). Se trata de una cámara dividida en dos compartimentos, superior e inferior por un filtro cuyos poros tienen un diametro que no permiten el paso de los neutrófilos pasivamente y por tanto, deben de abrirse paso activamente. Se coloca una sustancia quimiotactica en el compartimento inferior y se incuba a 37°. El filtro se retira y la migración es cuantificada por el número de células que han alcanzado un punto en el filtro y por la mayor distancia que han recorrido.

Se puede utilizar, de forma alternativa, placas de Petri que contienen agarosa 0.75% (Cutler, 1974) que para algunos autores es un método superior a la camara de Boyden (Thakur y cols., 1984).

La fagocitosis es un proceso activo que requiere consumo de energía, un microorganismo previamente opsonizado es captado por los neutrófilos en vacuolas formadas por invaginaciones de la membrana, posteriormente se funden con gránulos que contienen enzimas letales, la célula genera entonces peroxido de hidrógeno (H₂O₂). La evaluación de la fagocitosis puede realizarse determinando el número de bacterias que en un cultivo dado no han sido fagocitadas (Verspaget y cols., 1988). Los test más utilizados son los metabólicos que se basan en la determinación de los fenómenos bioquímicos asociados con la fagocitosis y la muerte de agentes patogénicos.

Estos son la determinación del anión oxyperoxido con el test de NBT (azul de nitrotetrazolium). El test opera por el principio que el peroxido de hidrógeno es producido en la oxidación de NADH a NAD por el enzima NADH-oxidasa. Este enzima también reduce el NBT (que es incoloro) produciendo un precipitado azul, por ello la cantidad de NBT reducido es una medida del nivel de H₂O₂. Algunos autores han determinado la producción de oxígeno espontanea ó estimulada por zimosan como medida de la capacidad fagocítica. (Colas-Linhart, 1984).

2.E.3.c. Compuestos quelantes del Indio-111

Ya se ha comentado que el isótopo no difunde a las células, por lo que necesitamos unirlo a un compuesto que por sus características permitan atravesar la membrana a todo el complejo formado. Se han utilizado varios compuestos que pasamos a revisar.

2.E.3.c.1. Oxina

La oxina es la 8-hidroxyquinolina de caracter claramente lipofílico, fue utilizada durante muchos años tópicamente como antiséptico y fungicida. La dosis letal en animales es de 67 mgr./Kg. Forma complejos 3:1 con cationes trivalentes como el indio ó el hierro. Su neutralidad es demostrada por su inmovilidad durante la electroforesis. Debido a su caracter lipofílico penetra facilmente a traves de la membrana celular ó bacteriana. Una vez en el espacio intracelular el complejo se disocia y el indio se une firmemente a las proteínas del nucleo (30%) y mitocondrias (50%) mientras la oxina permanece difusible (Thakur, 1981).

El problema que se plantea con este agente es que su unión con el indio no es muy estable, si la solución está contaminada con metales como el zinc, cadmio, cobre ó hierro en cantidad mayor de 3 microgramos/ml. compiten con el indio en su unión con la oxina (Green y Hoffman, 1988); es por ello que hay que eliminar completamente el plasma y para ello se lava, bien con cloruro sódico, bien con solución de Hanks que por su osmolaridad presenta una características físicas mejores para la consevación de los leucocitos. La estructura del indio-111-oxina se representa en la figura 11.

2.E.3.c.2. 2-Mercaptopyridina-N-oxina (Merc)

Es también un compuesto lipofílico y soluble en agua, con unas características semejantes a la oxina; estudios de la influencia de los metales indican que la mayor interferencia se produce con el Fe^{+++} (Thakur y cols., 1985). Con el Merc se ha conseguido el marcaje tanto en solución salina como en plasma (Thakur y cols., 1985; Intenzo y cols., 1987). Este compuesto se consiguió mantener liofilizado con lo cual facilitó la preparación de un kit, manteniendose estable en solución acuosa durante una semana.

2.E.3.c.3. Tropolone

Tropolone (2-hydroxi-2,4,6 cicloheptatrieno) es también un agente bacteriostático y lipifílico. Produce inhibición de la catecol-metiltransferina en cerebro, hígado y glándulas salivares e inhibe la captación intraneural de catecolaminas y

bloquea los beta receptores. La dosis letal aguda en ratas es de 100 mgr./Kg. de peso.

Como la oxina, forma compuestos 3:1 con el indio, pero de una forma mucho más estable que la oxina por lo que no se necesita eliminar el plasma; algunos autores han demostrado que la separación del plasma de las células supone un perjuicio para plaquetas y leucocitos (Peters y cols., 1982), estas alteraciones pueden comenzar a los 10 minutos de la separación (Talstad, 1971), además con ello se evitan algunas manipulaciones que podrían dañar la viabilidad de los leucocitos; por ello ha sido el método de elección para muchos autores (Saverymuttu y cols., 1983a,b; McAfee y cols., 1984; Crama-Bohbouth y cols., 1989a).

Sin embargo existen discrepancias sobre cual de los dos compuestos "per se" produce más lesiones en las células.

Zakhireh y cols. (1979) y Weiblen y cols. (1979) no encuentran efecto negativo de la oxina sobre la viabilidad, migración, quimiotaxis, capacidad bactericida ó ultraestructura de los leucocitos (viabilidad del 94%, respuesta quimiotáctica 91% y capacidad antibacteriana 99%). Los resultados comparando directamente la conducta in vitro de oxina y tropolone son confusos. Burke y cols. (1982) encuentran que la oxina disminuye la quimiotaxis leucocitaria y la capacidad de fagocitosis en un 30% mientras que el tropolone fue menos tóxico. Para Hall y cols., 1982 y Gunter y cols., 1983 por el contrario la quimiotaxis leucocitaria se inhibiría de forma más acentuada con el tropolone que con la oxina, ésto es así debido a que el marcaje adecuado de los leucocitos con el primero se consigue con 20 microgr./ml. del compuesto tropolone-indio lo cual altera la quimiotaxis mientras que para la oxina sólo se necesitarían 10 microgr./ml. (aunque Burke y cols., 1982 con esta dosis ya encuentran inhibición de la quimiotaxis); posiblemente la discrepancia se deba al método utilizado ó a alguna de las sustancias que utilizan en las preparaciones.

La captación pulmonar de leucocitos puede ser debido a marginación fisiológica, pero principalmente refleja el daño celular (Thakur y cols., 1977a), cuando los leucocitos son dañados por calor se produce una mayor captación y tiempo de tránsito por el pulmón. Datz y cols. (1985) no encuentran diferencia en este paso cuando los leucocitos son marcados con indio unido a oxina ó a tropolone.

Tampoco se ha demostrado que el efecto sobre otras células sea diferente con estos dos compuestos (Signore y cols., 1985).

2.E.3.d. Distribución y eliminación

Cuando son inyectados, los granulocitos se distribuyen por el torrente circulatorio encontrando un pico de máxima actividad en sangre entre los 30 minutos y 2 horas. El estudio gammagráfico demuestra una captación precoz en pulmones a partir de los 5 minutos que vá decreciendo rápidamente para desaparecer casi totalmente a las 4 horas de la inyección (Hellin y Ortiz Berrocal, 1986). El efecto tóxico del marcaje produce

principalmente un tránsito prolongado a través de los pulmones (Buxton-Thomas, 1986). Coleman y cols. (1980) describieron acúmulos de leucocitos vistos en algunos de sus primeras gammagrafías y retraso en el tránsito por los pulmones. Esto podría resultar en un menor número de células disponibles para migrar a los lugares de actividad en abdomen.

A nivel abdominal, la distribución normal consiste en la visualización precoz de hígado y bazo además de la médula osea existente en la columna dorso-lumbar, sacro y coxales. También se puede observar la actividad acumulada en ambas articulaciones sacro-iliacas y caderas (Lámina 6).

En cuanto a la forma de eliminación en una persona normal se aprecia una excreción fecal que no sobrepasa el 2.1% de la cantidad administrada (Saverymuttu y cols., 1983b). Por vía urinaria sólo se elimina entre el 0.34% +/- 0.3 de la actividad inyectada (Fueger y Nicoletti, 1984). También se ha descrito su eliminación por la leche materna con un máximo que alcanza 0.204 nCi/ml, tanto con indio-oxina (Mountford y Coakley, 1985), como con indio-tropolone (Butt y Szaz, 1986).

Varios autores han estudiado la radiación y la dosis que absorben los diversos órganos cuando realizamos la inyección de leucocitos marcados. Esto puede estar afectado por diversos factores (entre ellos como hemos visto si existe lactancia), el más importante es el tipo de suspensión de leucocitos utilizada (pura o mixta). Thakur y cols. (1977b) encuentran que entre el 9 al 22% de la radioactividad la capta el bazo y el 12-14% el hígado a las 5 horas de la inyección. Weiblen y cols. (1979) calculan que el bazo capta el 19% de la radioactividad y el hígado el 12%. Bjurman y cols. (1984) calculan la dosis absorbida en varios órganos y la dosis efectiva equivalente para preparaciones de leucocitos puros y para una supuesta preparación tipo de granulocitos (es decir impura ó mixta). En este caso se ha supuesto que el 50% son leucocitos, 20% plaquetas, 10% eritrocitos y 20% Indio-111 libre.

El bazo, que es el órgano diana recibe 1.3 rads. por cada 100 microCi inyectados (13 mGy/3.66 MBq). La dosis corporal total es de 0.049 rads./100 microCi (0.49 mGy/3.66 MBq).

La dosis más alta absorbida es recibida por el bazo, seguida del hígado y médula osea. La dosis efectiva equivalente varía entre 0.4 y 0.5 mSv/MBq para preparaciones puras ó mixtas respectivamente (lo cual no supone un aumento muy considerable).

Por tanto, tras la administración de 200 microCi (7.4 MBq) de Indio-111 el bazo recibe 2.6 rads. (26 mGy), el hígado 0.98 rads. (98 mGy.) y la radiación corporal total es de 0.08 rads. (0.8 mGy).

NOTA: La equivalencia de las unidades y su significado se aclaran en la tabla 29.

2.E.4. Aplicaciones específicas de la gammagrafía en la enfermedad inflamatoria intestinal

A diferencia de lo que sucede en las enfermedades

inflamatorias generales, en las que sólo se utiliza la gammagrafía como fuente de información, en la enfermedad inflamatoria intestinal, además del estudio gammagráfico para detectar y localizar la lesión, tenemos la posibilidad de cuantificar la excreción de leucocitos marcados en heces como un patrón fiable del grado de inflamación (Crama-Bobouth y cols., 1989a; Leddin y cols., 1987). En esta tesis no se ha investigado este aspecto.

La gammagrafía con granulocitos marcados persigue varios objetivos. En primer lugar detectar la enfermedad, a pesar de que a veces puede ser dificultoso porque los focos inflamatorios próximos a hígado ó bazo presentan problemas de detección por la gran actividad de fondo existentes en esas áreas, también en casos de actividad debil del íleon puede ser enmascarada por la radiación de las articulaciones sacro-iliacas. El segundo objetivo es asegurar la localización en el tracto digestivo. La ausencia total de referencias intestinales nos hace tener que definir las lesiones por un esquema de regiones anatómicas externas (fosas ilíacas, hipogastrio, flancos etc.) no pudiendo decir en muchos casos si se trata de intestino delgado ó grueso.

El tercer objetivo es la valoración de la actividad, para ello algunos autores miden la intensidad de radiación de cada localización y el número de áreas afectadas (Ybern y cols., 1986) nosotros al igual que otros autores (Saverymuttu y cols., 1986a; Park y cols., 1988; Stein y cols., 1983) determinamos la intensidad de la inflamación comparando ésta con los órganos que normalmente se detectan en la gammagrafía, como ya quedó expuesto anteriormente.

Finalmente con la gammagrafía se intenta la detección de las complicaciones, principalmente en la enfermedad de Crohn.

a) estenosis: ante un paciente con enfermedad de Crohn y signos de obstrucción intestinal, se plantea la duda de si esa oclusión es debida a la inflamación de la pared ó es producida por fibrosis. Ello supone en principio posturas terapeuticas diferentes optando en el primer caso por un tratamiento antiinflamatorio y quirúrgico en el segundo. En la lámina 8 se aprecia la existencia de una captación importante de íleon que correspondía a una estenosis inflamatoria resuelta con tratamiento esteroideo (paciente 17) y en la lámina 7 por el contrario se aprecia normalidad de la gammagrafía en un paciente con un alto CDAI y que se comprobó quirúrgicamente que tenía una estenosis fibrosa. Slaton y cols., 1985 describen 4 pacientes en los que la gammagrafía determinó la indicación ó no de tratamiento quirúrgico.

b) abscesos: realmente la indicación primera de esta técnica fue la detección de abscesos intraabdominales. El hecho de que el absceso se produzca junto a la lesión intestinal dificulta su detección ya que se tiende a sobreestimar la extensión de la enfermedad, antes que diferenciar la existencia de las dos lesiones; en caso de plantear dudas la ecografía ó el TAC pueden ayudar en el diagnóstico (Hellin y Martín Berrocal, 1986).

c) fístulas: aquí la gammagrafía tiene poco valor, la pared del trayecto fistuloso apenas si tiene inflamación suficiente

para conglomerar leucocitos y por tanto la gammagrafía es negativa. Hellin y Martin Berrocal sugieren, basandose en el hecho de que los leucocitos contaminados se liberan a la luz intestinal contaminando las heces, que se puede evidenciar en la gammagrafía de 24 horas una actividad paradójica en sigma mientras el grueso de la contaminación está aún en colon ascendente, debido a la existencia de una fístula ileo-sigmoidea.

2.E.4.a. Enfermedad de Crohn.

2.E.4.a.1. Detección de la enfermedad

En este estudio se hicieron gammagrafías en 33 pacientes, de los cuales 13 no tenían actividad y sirvieron como controles y en 20 si había actividad manifestada endoscópicamente. La enfermedad fue detectada en 18 gammagrafías y no se encontró en 2 (falsos negativos), no hubo ningún falso positivo (sensibilidad del 90%, especificidad del 100%).

En la comparación con otras series hay que tener presente que el método de marcaje y separación celular puede variar por lo que los resultados se desvian discretamente según la experiencia y complejidad del método elegido.

En general en la detección de la enfermedad los resultados son buenos, así Hellin y Martin Berrocal (1986) tienen una sensibilidad del 93.5% y especificidad del 86.2% en las gammagrafías realizadas a las 4 horas y del 56.9% y 70.3% respectivamente para las realizadas a las 24 horas. Navab y cols., (1987) en 37 pacientes encuentran una sensibilidad del 81% para la gammagrafía precoz (4 horas) y del 95% para la gammagrafía tardía (24 horas). Saverymuttu y cols. (1985a) obtienen una sensibilidad del 94% en la detección de la enfermedad mientras que la radiología la detectaba en el 79%. Buxton-Thomas y cols., (1984) detectan la enfermedad en 14 de 15 pacientes, Leddin y cols. (1987) en 14 de 16 pacientes con enfermedad de Crohn y no encuentra diferencia entre las gammagrafías realizadas a las 4 ó a las 24 horas. Giné y cols. (1986) obtienen una sensibilidad del 84% a las 24 horas y del 74% cuando se realizaba precozmente. Crama-Bohbouth y cols. (1989a) hayan una sensibilidad del 74% cuando la enfermedad de Crohn es de intestino delgado y del 94% cuando se localiza en colon.

2.E.4.a.2. Localización.

Consideramos que la correlación es perfecta ó buena si la concordancia entre la gammagrafía y la colonoscopia es total ó solamente hay discrepancia en la localización de un segmento, moderada si hay discrepancia en 2-3 segmentos y pobre si hay discrepancia en más de 3 segmentos (Stein y cols., 1983).

En nuestro estudio hubo 2 falsos negativos (10%) en 8

pacientes (40%) la correlación fue pobre ó moderada (en 7 tenían una actividad leve y 1 moderada) y en 10 pacientes (50%) había una buena correlación en la determinación de la extensión, (2 pacientes tenían actividad leve, 5 moderada y 3 severa).

Stein y cols. (1983) encuentran en el 50% de los pacientes que la correlación es perfecta, en el 19% buena, en el 12% moderada y en el 19% pobre. Saverymuttu y cols. (1982) encuentran acuerdo entre gammagrafía y radiología en 17 de 20 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de colon, éste mismo grupo (Saverymuttu y cols., 1986a) obtenían una correlación de 0.90 entre la extensión determinada por endoscopia y la determinada por gammagrafía.

No todos los autores encuentran resultados tan alentadores, así para Park y cols. (1988) la gammagrafía determina la extensión de la enfermedad en el 58% de los pacientes estudiados que son precisamente los que tenían un mayor grado de actividad, Leddin y cols. (1987) en sólo 5 de 14 pacientes, Buxton-Thomas y cols. (1984) y Crama-Bohbouth y cols. (1989a) encuentran que existe acuerdo en la determinación de la extensión entre los dos métodos en el 60% de los casos aproximadamente.

Este tipo de estudio es obviamente muy difícil de realizar exclusivamente en intestino delgado por la dificultad que entraña poder asegurar cual es la localización de las asas en un momento determinado.

2.E.4.a.3. Actividad

La correlación de la actividad determinada por gammagrafía con la actividad demostrada por endoscopia fue 0.6746 ($p < 0.0001$). Con el índice clínico (CDAI) fue débil ($R = 0.3737$, $p < 0.03$).

De los valores analíticos la mayor correlación se produce con el hierro y la albúmina ($r = 0.4615$, $p < 0.01$; $r = 0.4349$, $p < 0.01$ respectivamente).

Es de destacar que de todos los test que hemos realizado para determinar la actividad, la gammagrafía es el que mejor correlación tiene con el CDEI.

Park y cols., (1988) no encuentran correlación entre la actividad determinada por gammagrafía y el CDAI, VSG y PCR. Para Saverymuttu y cols., (1986a) sin embargo, existe una buena correlación entre la actividad determinada por gammagrafía y la determinada por endoscopia e histología ($r = 0.91$, $r = 0.86$) así como con la excreción fecal de granulocitos ($r = 0.90$, $p < 0.001$), esta técnica ha demostrado que se correlaciona con la actividad inflamatoria, siendo para algunos autores (Saverymuttu, 1986, Fisbach y cols., 1983) el patrón estándar a determinar en la medida de la actividad inflamatoria.

En nuestro país, Giné y cols. (1986) tomando como base un índice de actividad en la gammagrafía que tiene en cuenta, no sólo la intensidad de la captación por comparación con hígado y bazo, sino también el número de segmentos afectos (Ybern y cols., 1986) no encuentran correlación con el CDAI y sí con el índice de Van Hees.

2.E.4.a.4. Detección de complicaciones

No hemos tenido oportunidad de recoger pacientes con complicaciones excepto los dos enfermos descritos con estenosis, de igual forma en la literatura sólo se recogen comunicaciones ocasionales sobre este aspecto (Saverymuttu y cols., 1983; Hellin y Martin Berrocal, 1986). Como ya se ha comentado, Slaton y cols. (1985) afirman la importancia de una gammagrafía negativa en pacientes con síndrome sub-oclusivo como criterio de operabilidad; en sus 4 pacientes con patrón radiológico de estenosis, en tres la gammagrafía fue negativa y en todos se demostró una estenosis fibrosa por cirugía, en el cuarto paciente en que la gammagrafía fue positiva el cuadro se resolvió con nutrición enteral y corticoesteroides.

2.E.4.b. Colitis ulcerosa

2.E.4.b.1. Detección de la enfermedad

En nuestro estudio se realizaron gammagrafía en 40 pacientes, de los cuales en 24 había actividad y no la había en 16. La sensibilidad y especificidad del test fue muy alta (95.83% y 93.75% respectivamente). Tuvimos un falso negativo que se trataba de una colitis izquierda leve (caso 39) y un paciente que fue falso positivo (número 15) al que se realizó ecografía abdominal que fue normal y en el seguimiento posterior del paciente no hubo incidencias.

Leddin y cols., (1987) obtienen 10 gammagrafías positivas en 12 pacientes con actividad y Stein y cols., (1983) no tienen falsos positivos ni negativos. Saverymuttu y cols., (1985a) en 6 pacientes con colitis ulcerosa detectan la enfermedad en 5, mientras la radiología lo hacía en 4 (sensibilidad del 89% vs 78% de la radiología).

2.E.4.b.2. Localización

De los pacientes en los que existía actividad y la gammagrafía fue positiva (n=23), en 11 no había concordancia con la extensión determinada por endoscopia (siempre demostraban una actividad moderada ó leve) y en 12 sí existía correlación (1 paciente con actividad leve, 7 con actividad moderada y 4 con actividad severa).

Leddin y cols. (1987) solamente encuentran concordancia con la enfermedad en 4 de 12 pacientes (tenían actividad moderada y severa). Stein y cols. (1983) obtienen unos resultados similares a los de esta tesis, tienen una buena concordancia en

la mitad aproximadamente de sus pacientes (también los que mayor actividad inflamatoria demostraban). Los mejores resultados los aportan Saverymuttu y cols. (1983a) que encuentran una perfecta concordancia en la determinación de la extensión, aunque solamente han estudiado en este trabajo pacientes con actividad moderada ó severa, y este mismo grupo en 1982 comparando la radiología con la gammagrafía encuentran que ésta es superior (pero sin significación estadística) sobre aquella en la definición de la extensión.

2.E.4.b.3. Actividad

La correlación de la actividad determinada por gammagrafía y la determinada por endoscopia es la mayor alcanzada en este estudio ($r=0.9115$, $p<0.0001$). La correlación con el índice clínico es también fuerte ($r=0.8198$, $p<0.0001$).

La correlación con los parámetros analíticos alcanza significación estadística con todos ellos excepto con la hemoglobina. Los que mayor correlación obtienen son la PCR, L-antitripsina y L-glicoproteína ($p<0.0001$).

Giné y cols. (1986) no encuentran correlación de la gammagrafía con la clasificación de Truelove y Witts, pero sí cuando aplican el índice de Harvey a la colitis ulcerosa.

Stein y cols. (1983) y Saverymuttu y cols. (1986a) sí encuentran una buena correlación con índices clínicos, pero en ambas publicaciones no diferencian colitis granulomatosa de colitis ulcerosa.

2.E.5. Errores de interpretación

Estos pueden ser debidos a defecto en la realización de la técnica, ó a procesos asociados que interfieren con el diagnóstico.

2.E.5.a. Marcaje celular.

El marcaje de leucocitos autólogos es un procedimiento ciertamente difícil y tedioso, requiere tiempo (3 horas) y como hemos visto cuando se utiliza oxina, hay que extraer las células de su medio lo cual puede desvitalizarlas, los test de función leucocitaria (quemotaxis, fagocitosis etc.) no son de uso rutinario.

Un factor a tener en cuenta es que no existan leucopenias, ésto es improbable en pacientes con enfermedad inflamatoria que suelen tener leucocitosis tanto por el efecto de su enfermedad como por el tratamiento esteroideo. Si ello ocurre Astall y Coleman, (1982) han propuesto utilizar células de donantes.

Si la técnica no se realiza correctamente se produce la unión del isótopo a otras células no migradoras (hematias y plaquetas de manera que la actividad radioactiva se encuentra dentro del espacio vascular, apreciándose en la gammagrafía, actividad en aorta y vasos ilíacos. Una imagen de estas características impide cualquier posibilidad de obtener información de algún valor.

2.E.5.b. Interacciones con fármacos.

No se han detectado interacciones (Froelich y Swanson, 1984), tampoco en ninguno de los múltiples trabajos citados se ha descrito que disminuya la sensibilidad en pacientes que reciban algún tipo de medicación, de hecho en nuestro estudio el tratamiento está estandarizado de acuerdo a la actividad y hemos obtenido los mejores resultados en pacientes con actividad severa que son los que mayor dosis de medicación recibían.

Datz y Thorne, (1986) no encuentran diferencias en la sensibilidad de la gammagrafía en pacientes que recibían antibióticos con respecto a los que no los reciben.

2.E.5.c. Variantes en la distribución.

Las lesiones inflamatorias asociadas (por ejemplo, anexitis, endometritis) pueden también captar leucocitos y hacerse evidentes en un estudio gammagráfico (Rubentein y Swayne, 1984). Coleman y Welch, (1980) describen casos anecdóticos como captación en un bazo accesorio y en una isquemia cerebral, y Fisher y Rudd, (1983) describen un falso positivo debido a una hemorragia gastrointestinal aguda.

Mayor importancia se ha dado a la posible captación por tumores. Schell-Frederick y cols. (1984) así como McAfee y Samin (1985) no encuentran captación de granulocitos marcados en grandes series de diversos tipos de tumores. Sin embargo Fortner y cols. (1986) sí han detectado algunos tumores por gammagrafía, por lo que debemos de concluir que aunque parece muy improbable puede ser causa ocasional de falso positivo (2.3% en su serie). No encuentran una explicación específica para ello debido a la diversidad de estirpe histológica y el diferente grado de vascularización que presentaban.

En el paciente en que obtuvimos falso positivo (paciente 15 de colitis ulcerosa) creemos que pudimos descartar todos estos posibles casos, si bien se trataba de una mujer, no existían datos clínicos que hicieran sospechar un problema ginecológico. Coleman y Welch, (1980) han sugerido que la administración de enemas con poder irritativo puede ser causa de falsos positivos. Para la realización de gammagrafía no se precisa preparación y en nuestro paciente la colonoscopia se había realizado varios días antes, por lo que ésto tampoco puede explicar el resultado positivo.

2.E.5.d. ¿Gammagrafía precoz ó tardía?

Una vez reinyectados los leucocitos marcados, la gammagrafía se hace a las 4 y 24 horas, Froelich y Swanson (1984) creen que las imágenes obtenidas a las 4 horas reflejan la localización de la lesión activa de una forma más exacta que la gammagrafía realizada a las 24 horas, ya que en pacientes con gran actividad inflamatoria, se produce una eliminación mayor de leucocitos marcados hacia la luz intestinal capaz de hacer evidente el marco cólico en la gammagrafía de 24 horas y en este momento ya no se puede diferenciar lo que es captación inflamatoria de lo que es contaminación fecal. Por el contrario, se han descrito varios casos de detección de abscesos a las 24 horas que no se habían objetivado en la gammagrafía precoz.

En estudios clínicos, sin embargo no hay un acuerdo en cual es el tiempo ideal para realizar la gammagrafía. Saverymuttu en sus múltiples publicaciones la hace a las 4 horas al igual que Crama-Bohbouth y cols. (1989). Becker y cols. (1986), encuentran una sensibilidad del 84% a las 24 horas y del 98% a las 4 horas pero ellos recomiendan que se haga en tres tiempos (30 min., 4 horas y 24 horas) ya que de esta forma es más facil detectar abscesos y fístulas.

Otros autores han realizado la gammagrafía a las 4 y a las 24 horas sin encontrar diferencia (Schauwecker y cols., 1986; Leddin y cols., 1987; Datz y cols., 1985) y otros la han realizado sólo a las 24 horas (Stein y cols., 1983; Buxton-Thomas y cols., 1984). Navab y cols. (1987) encuentran que la gammagrafía realizada a las 24 horas se correlaciona mejor con el CDAI y obtienen una mejor sensibilidad y especificidad del test (sensibilidad 81% vs 95% y especificidad 75% vs 87%) y en cuanto a la determinación de la extensión es similar (59% vs 55%).

Nosotros hemos hecho la gammagrafía a las 24 horas habitualmente, aunque en los primeros 10 pacientes se hizo también a las 4 horas sin encontrar diferencias ni en cuanto a la determinación de actividad ni en la extensión de la enfermedad.

3. DISCUSION GENERAL

En la primera parte de esta tesis se presentan los resultados de un estudio epidemiológico realizado en la provincia de Granada sobre enfermedad inflamatoria intestinal, siendo, posiblemente el segundo estudio con diseño adecuado sobre enfermedad de Crohn, y el primero sobre colitis ulcerosa y colitis indeterminada que se han realizado en España.

El estudio es de caracter retrospectivo y solamente contempla la tasa de incidencia y prevalencia así como la evolución de las mismas. En esta ocasión no se ha investigado factores ambientales, tema que se está estudiando de forma prospectiva en el Servicio de Aparato Digestivo en la actualidad.

En la enfermedad de Crohn hemos corroborado los resultados que obtuvo Ruiz-Ochoa en Galicia (1984) que nos acerca a una incidencia de 1/100.000 hab. Este autor encontró un aumento de la incidencia de la enfermedad, pero ello se produce entre su primer estudio (1966-1976) y el segundo (1976-1983), en éste por el contrario la enfermedad no aumenta significativamente, lo cual viene a confirmar los resultados que hemos obtenido.

La colitis ulcerosa es más frecuente que la anterior, y hemos observado que muestra una curva claramente ascendente.

El porqué sucede esto, no puede culparse sólo a problemas metodológicos ya que la investigación ha sido paralela en ambos procesos.

El estudio ha sido diseñado de acuerdo a otros que se han realizado en países del norte de Europa y en los que, claramente la incidencia fue más alta que en el nuestro, con lo cual hay que pensar que por razones desconocidas, bien genéticas ó ambientales esta enfermedad es menos frecuente en nuestro país, si bien para dar por definitiva esta conclusión debemos esperar que finalice un estudio multicéntrico prospectivo epidemiológico que se está realizando conjuntamente en todos los países del Consejo de Europa patrocinado por este organismo.

Si estos datos son ciertos significa que en España existen más de 10.000 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, en su mayoría jóvenes. Múltiples son los problemas que plantea esta enfermedad.

Conocer de forma exacta el grado de actividad es importante en el manejo de la enfermedad así como al analizar la eficacia de un tratamiento en ensayos propectivos.

Los índices utilizados habitualmente, tanto clínicos como analíticos, en muy pocas ocasiones han pasado la revalida de una comparación con datos macroscópicos.

Sin embargo, existe un número de datos básicos que permanecen insuficientemente estudiados en relación a los aspectos endoscópicos tales como la relación entre actividad endoscópica y clínica, capacidad de los hallazgos endoscópicos de predecir la respuesta al tratamiento y la posibilidad de remisión clínica sin remisión endoscópica. Más aún, mientras la curación endoscópica es el parámetro actual para asegurar la efectividad de un fármaco en todas las patologías visibles en la endoscopia, en los ensayos de fármacos utilizados en la

enfermedad inflamatoria intestinal solamente se utilizan índices clínicos ó clinico-biológicas. Esta situación se explica en la enfermedad de Crohn por su compleja topografía y la diversidad de lesiones no siempre relacionadas con la actividad.

Para poder utilizar la endoscopia como patrón estándar es necesario poder superar estos inconvenientes. En la colitis ulcerosa se utiliza una clasificación aceptada ampliamente (Farmer, 1985); en la enfermedad de Crohn se ha conseguido validar un índice cuantitativo endoscópico de actividad (Mary y Modigliani, 1989) que si bien es complejo, en estudios controlados vá a poder determinar el valor de datos que eran utilizados empíricamente. Es obvio añadir que para que el CDEI sea útil la colonoscopia debe ser realizada de forma protocolizada y por expertos endoscopistas con los mismos criterios diagnósticos.

En la colitis ulcerosa apreciamos que la clasificación propuesta por Truelove y Witts (1955) sigue plenamente vigente, encontrando una correlación muy fuerte con la endoscopia ($r=0.9054$), también los parámetros analíticos se han correlacionado significativamente con la colonoscopia, aunque la correlación en la mayoría es moderada. Los que mejor se correlacionan son los reactantes de fase aguda (PCR, orosomucoide y alfa-1-antitripsina), desconozco si ésto tiene alguna importancia etio-patogénica. Por todo ello para medir la actividad en colitis ulcerosa se puede utilizar simplemente el índice clínico y si pretendemos tener una evidencia objetiva, como es la actitud de la mayoría de los médicos actuales se puede aconsejar determinar la VSG (debido a su sencillez y a la necesidad para completar la clasificación de Truelove y Witts), el hierro que ofrece una mejor correlación y mayor sensibilidad que la hemoglobina y ofrece información tanto de las pérdidas como de la actividad y un reactante que puede ser cualquiera de los tres estudiados dependiendo de la disponibilidad del laboratorio.

Con estos datos, pocas veces necesitaremos recurrir a colonoscopia para conocer la actividad en un paciente ya diagnosticado de colitis ulcerosa.

En la enfermedad de Crohn, como se demuestra en esta tesis, el CDAI tan utilizado, no se correlaciona en absoluto con la actividad inflamatoria, sí refleje posiblemente la severidad. Podemos especular que la expresión clínica de esta enfermedad depende no sólo de las lesiones mucosas visibles en endoscopia sino también de la inflamación transmural característica de ella. Estos resultados están de acuerdo con los de otros autores (Leddin y cols., 1987; Fischbach y cols., 1987; Crama-Bohbouth y cols., 1989b) pero todos ellos han encontrado correlación con el índice de Van Hees.

La aseveración de parámetros analíticos han sido evaluada comparandolos con índices clínicos los cuales tampoco han sido plenamente evaluados ó han sido reevaluados con estos mismos datos analíticos. En estos casos hemos visto que se obtuvieron muy buenos resultados.

Cuando se ha intentado correlacionar con pruebas objetivas (Meyers y cols., 1985, con la excrección fecal de alfa-1-

antitripsina; Park y cols., 1988 con la gammagrafía, Crama-Bohbouth y cols., 1989b con la excreción de granulocitos marcados) no se ha obtenido correlación significativa con la mayoría de los parámetros analíticos, únicamente la albúmina parece tener valor (y ello posiblemente en relación a las pérdidas intestinales) lo cual refuerza la hipótesis de que el mejor índice es el propuesto por Van Hees y cols. (1980). En esta tesis el hierro alcanzó una correlación similar a la albúmina, por el contrario los resultados de los reactantes de fase aguda son muy pobres, lo cual resulta paradójico si lo comparamos con los resultados obtenidos en colitis ulcerosa. Probablemente los recientes avances en la patofisiología de la inflamación intestinal con la medida de sustancias afectadas en la regulación del proceso inflamatorio a nivel local, tales como interleukina-1, factor de necrosis tumoral, interleukina-2, leucotrienos y otros productos de degradación de las prostaglandinas aporten luz sobre el porqué unos pacientes son respondedores al estímulo y otros no, y sean parámetros más precisos para medir la actividad.

Finalmente se ha investigado el valor de la gammagrafía con granulocitos marcados con indio-111-oxina en la determinación de la enfermedad, actividad y localización.

Desde la publicación de Segal y cols. (1981), varios estudios han sido publicados sobre todo por el grupo de Saverymuttu. Diferencias en el método de marcaje hacen que las series no sean estrictamente comparables. En la enfermedad de Crohn la sensibilidad es del 90%, mientras que la radiología y endoscopia superan el 90%, la localización se consiguió de forma adecuada en el 50% de los pacientes y la actividad se correlaciona adecuadamente, mejores resultados se obtuvieron en la colitis ulcerosa.

Teóricamente esta técnica cumple las expectativas para que hubiese obtenido resultados muy superiores. Se puede especular que los leucocitos después de migrar a las áreas de inflamación se pierden hacia la luz intestinal y arrastrados con el bolo fecal por lo que no estarían localizados exactamente en el lugar de actividad, análisis de las gammagrafías realizadas seriadamente no apoyan esta tesis. También se podría atribuir a un efecto inhibitorio de los corticoesteroides sobre la quimiotaxis, pero el hecho de que los mejores resultados se obtienen en pacientes con actividad severa que son los que utilizan dosis más altas también parece descartar esto, si bien se ha demostrado que en la enfermedad inflamatoria intestinal la función de los neutrófilos está disminuida (Verspaget y cols., 1988), estudios in vivo no ha corroborado esto (Saverymuttu y cols., 1985).

La razón principal puede ser la baja sensibilidad de la técnica, es decir que aunque los leucocitos migran, lo hacen en número insuficiente para ser detectados por la gammagrafía; Keshavarzian y cols. (1985) han demostrado mediante técnicas muy sensibles que los leucocitos marcados, migran a la mucosa colónica y se recuperan en el 85% cuando hay actividad y no en pacientes inactivos y en controles.

Como vemos los resultados son inferiores a los obtenidos

con la radiología y la endoscopia, a ello se añade que es compleja de realizar y que el isótopo es caro; sin embargo presenta una gran ventaja sobre las otras exploraciones y es que se trata de una técnica no invasiva, no requiere ninguna preparación previa ni ayuno y tampoco el paciente debe de estar absolutamente inmóvil como sucede al realizar radiología. La radiología y endoscopia suponen una molestia al paciente mayor cuanto más actividad existe, y éstas ó la preparación previa que es necesario utilizar han sido causa de desencadenar un megacolon tóxico ó perforación en muchas series (Heppell y cols., 1986; Binder y cols., 1974; Whorwell e Isaacson, 1981; Grieco y cols., 1979; Goldberg, 1975; Jalan y cols., 1969). La radiación para la gammagrafía la hemos estimado entre 2-3 rads. en el bazo, lo cual es menor que para un enema y un tránsito que juntos suman 4-8 rads. Otra ventaja es que examina tanto el intestino delgado como el grueso en la misma exploración lo cual nos informa rápidamente ya que en el caso de la radiología deben de transcurrir varios días entre ambas.

En la comparación con la colonoscopia, aunque cada vez es más inusual hay pacientes en los que no se consigue alcanzar el colon derecho bien por imposibilidad técnica, bien por intolerancia del paciente.

Con todo ello se puede asegurar que este método tiene un lugar concreto en el estudio de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, pero que no es una técnica de rutina.

Los pacientes en que indicaría esta exploración serían en aquellos que rechacen métodos invasivos, ancianos ó pacientes que no colaboran, pacientes con actividad muy severa en riesgo de complicaciones (aquí se puede complementar una rectoscopia sin preparación con la gammagrafía) y en la enfermedad de Crohn en pacientes con patología de intestino delgado ó colon derecho no accesible a colonoscopia y que la radiología no determina claramente cambios de la fase quiescente a activa, pacientes con estenosis que impide conocer la actividad proximal, pacientes con actividad claramente superior a lo apreciado en radiología y finalmente, sospecha de complicaciones como abscesos abdominales y síndromes oclusivos.

De todo lo expuesto se deduce qué, si en la colitis ulcerosa es fácil conocer el estado del paciente, en la enfermedad de Crohn continua siendo un problema difícil que hay que resolver, a veces con el arte de ser médico apoyado ocasionalmente en técnicas complejas.

CONCLUSIONES

- 1) La enfermedad inflamatoria intestinal es una patología frecuente en una consulta de digestivo, y afecta principalmente a personas jóvenes.
- 2) La incidencia de colitis ulcerosa en Granada es de 2/100.000 hab. y de enfermedad de Crohn de 1/100.000 hab. mostrando en su globalidad un aumento progresivo.
- 3) Antes de proceder a un estudio sobre actividad se debe de establecer claramente cual es el parámetro estándar que se vá a emplear. La colonoscopia realizada protocolizadamente constituye un buen patrón de comparación (Clasificación de Farmer, (1985) en colitis ulcerosa; CDEI en enfermedad de Crohn).
- 4) El índice clínico de Truelove y Witts demuestra fehacientemente su gran utilidad al unir una alta correlación con la actividad ($r=0.905$) con una gran sencillez en su confección. En la enfermedad de Crohn el CDAI expresa la severidad pero no la actividad ($r=0.3932$), es además farragoso de hacer.
- 5) Los parámetros analíticos han demostrado su utilidad en la colitis ulcerosa y por la relación costo-beneficio se recomiendan realizar VSG, hierro, un reactante de fase aguda. En la enfermedad de Crohn solamente la albúmina y el hierro obtienen una mediana correlación.
- 6) Esto demuestra que la colitis ulcerosa presenta una respuesta (tanto clínica como analítica) homogénea a la actividad, no así la enfermedad de Crohn en que deben influir la localización, transmuralidad y posiblemente factores endógenos (genéticos ó no) que condicionan la respuesta a un estímulo desconocido.
- 7) La gammagrafía con leucocitos marcados se correlaciona adecuadamente con la actividad tanto en la enfermedad de Crohn como en la colitis ulcerosa. Es capaz de evidenciar la localización exacta en el 50% de los casos, principalmente cuando hay actividad severa.
- 8) Esta técnica es inocua y no precisa preparación ni cooperación del paciente por lo que sus indicaciones son la imposibilidad de realizar las técnicas convencionales (radiología ó endoscopia) bien por no cooperación del paciente, bien por peligro de desencadenar iatrogenias. Pero en ningún caso es un proceder de rutina por su coste.

TABLA 1

Parámetros que caracterizan actividad y severidad en la enfermedad de Crohn.

ACTIVIDAD	ACTIVIDAD-SEVERIDAD	SEVERIDAD
Manifestaciones extraintestinales	Diarrea Pérdida de peso Malnutrición	Dolor Estenosis Masa palpable
Reactantes de fase aguda	Malabsorción Retraso del crecimiento	Fístulas Abscesos

TABLA 2

Propiedades que debe tener un índice

- > Amplia concordancia clínica
- > Fácil de determinar
- > Utilidad fehaciente
- > No exista variación entre observadores
- > Reflejar el estado clínico
- > Reflejar la evolución

TABLA 3

Diagnóstico diferencial (Lennard-Jones)

COLITIS ULCEROSA	ENFERMEDAD DE CROHN
Recto y colon Afectación continua Mucosa Engrosamiento muscular Depleción de mucina Daño glandular	Boca hasta ano Discontinua Transmuralidad Fibrosis Agregados linfoides Granulomas (50-70%)

TABLA 4

Clasificación de la actividad en la colitis ulcerosa
(Truelove y Witts)

SEVERA:	Diarrea más de 6 veces, con sangre. Fiebre Taquicardia Anemia, con hemoglobina < 75% VSG > 30 mm/hr
LEVE:	Diarrea menos de 4 veces, sin sangre No fiebre No taquicardia Hematocrito normal VSG < 30 mm/hr
MODERADA:	Intermedia entre las anteriores

TABLA 5

Clasificación de la actividad en la colitis ulcerosa
(St. Mark's Hospital)

Signo ó síntoma	Puntos	Rango
Estado general	0-3	Bueno a incapaz de trabajar
Dolor abdominal	0-2	Ninguno a prolongado
Número de deposic.	0-2	< 3 a > 6 /dia
Sangre en heces	0-2	Ninguna a abundante
Consistencia de heces	0-2	Normales a líquidas
Anorexia	0-1	Ausente ó presente
Nauseas y vómitos	0-1	Ausente ó presente
Sensibilidad abdomin.	0-4	Ninguna a rebote +
Manifestac. extraint.	0-3	Ninguna a severa (ó > 1)
Temperatura	0-2	Normal a > 38
Sigmoidoscopia	0-2	No hemorrágica a sangrado espontáneo

TABLA 6

Clasificación de la actividad en la enfermedad de Crohn
CDAI

Variable	Factor		=	Subtotal
Número de heces blandas	x7	x2		
Dolor abdominal (0=ninguno a 3 severo)	x7	x5		
Estado general (0=bueno a 4 terrible)	x7	x7		
Complicaciones		x20		
Toma Lomotil u opiaceos (0=no, 1=si)		x30		
Masa abdominal (0=no, 2=dudosa, 5=si)		x10		
Hematocrito	Hombres 47-			
	Mujeres 42-	x6		
Peso corporal (% bajo el peso estandar)		x1		
TOTAL				

TABLA 7

Cuestionario de recogida de datos en endoscopia

Lesiones	Localización							
	R	S	D	T	A	C	V	I
Eritema								
Granularidad								
Friabilidad								
Úlceras aftosas								
Erosiones								
Úlceras redondas								
Úlceras longitudin.								
Úlceras serpinginosas								
Empedrado								
Pseudopólipos								
Estenosis								
Otras								
Distribución:								
-Segmentaria								
-Continua								
Biopsias:								

TABLA 8

Clasificación de la actividad endoscópica en la colitis ulcerosa

INACTIVA:	Mucosa normal ó atrófica
LEVE:	Petequias, edema, mucosidad
MODERADO:	Hiperemia y congestión, granularidad, equimosis, úlceras pequeñas, secreción mucosa
SEVERA:	Friabilidad, úlceras de diverso tamaño y frecuentes secreción mucopurulenta, dolor a la realización.

TABLA 9

Distribución de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal por entidades, año y sexo

AÑO	COLITIS ULCER.		INDETERMINADA		CROHN	
	H	M	H	M	H	M
<1978	5	8	0	0	3	3
1979	4	4	0	0	3	4
1980	4	5	0	0	2	2
1981	2	4	0	1	2	3
1982	6	6	0	0	3	3
1983	5	9	0	1	3	4
1984	8	10	0	2	4	5
1985	9	11	0	0	3	4
1986	10	11	0	1	4	5
1987	10	12	2	0	4	5
1988	11	13	3	1	5	5
	74	93	5	6	36	43

TABLA 10

Incidencia anual de enfermedad inflamatoria intestinal

AÑO	COLITIS ULCEROSA	ENFERMEDAD DE CROHN
1979	1.09	0.95
1980	1.23	0.55
1981	0.82	0.68
1982	1.64	0.82
1983	1.79	0.95
1984	2.30	1.15
1985	2.55	0.89
1986	2.68	1.15
1987	2.81	1.15
1988	3.07	1.28

TABLA 11

Datos principales de los pacientes con colitis ulcerosa

Num.	Nomb.	Codigo.	E.	S.	IC.	IE.	IN.	VS.	Hb.	Fe.	Ab.	PC.	T.	Or.	AT
01	MOJ	20732	62	M	2	2	1	30	13	56	38	00	180	168	325
02	TCQ	40822	18	M	3	2	1	19	09	34	30	-1	300	093	203
03	CRG	43924	62	V	3	2	2	55	11	45	28	45	614	-1	-1
04	GCG	53713	63	V	3	3	3	86	10	26	37	47	430	146	257
05	FES	42818	72	M	2	2	2	15	10	36	22	-1	-1	-1	371
06	MJMS	21884	18	M	0	0	0	02	13	64	40	00	180	123	205
07	ESR	34852	35	V	0	0	0	03	14	92	41	00	195	034	056
08	GMR	51513	45	V	2	2	2	69	11	31	34	54	330	252	423
09	ADO	08539	71	V	0	0	0	02	14	67	43	00	241	045	056
10	CAF	A2290	38	M	0	0	0	03	14	68	42	00	220	042	051
11	AMM	05209	31	M	0	0	0	02	12	99	44	00	263	051	167
12	TLM	42505	74	V	0	0	0	30	14	72	44	00	263	-1	-1
13	SMR	41696	49	V	0	0	0	01	14	83	45	00	210	032	054
14	JMJ	02486	56	V	0	0	0	04	14	80	42	00	200	030	054
15	REE	21153	43	M	0	0	1	13	15	69	42	00	420	081	177
16	ETR	17048	23	M	0	0	0	20	14	75	43	00	178	043	065
17	LGA	02617	50	M	3	3	3	69	10	26	35	45	460	169	387
18	JRG	36288	49	V	0	0	0	03	14	69	39	00	197	028	075
19	MAR	37485	42	V	0	0	0	04	14	73	42	00	186	034	075
20	MLR	25475	42	V	3	2	1	70	08	28	27	40	480	078	245
21	MGL	54688	32	V	3	3	3	50	14	45	35	32	654	188	467
22	RFG	54821	61	V	3	2	2	13	14	32	32	-1	138	-1	-1
23	SPG	64931	52	V	3	3	3	11	14	40	37	40	230	111	300
24	JJMM	50833	26	V	0	0	0	07	14	99	40	00	206	056	207
25	FHM	A3120	26	V	2	2	2	01	14	67	51	00	146	-1	-1
26	JJR	22706	47	V	0	0	0	03	15	74	46	00	295	043	152
27	JRG	-1	49	V	2	2	2	01	15	99	43	00	272	082	208
28	CCJ	56177	40	M	2	1	1	69	13	36	37	26	486	125	390
29	AMR	02375	34	V	0	0	0	25	16	49	43	-1	211	-1	-1
30	ACD	57274	54	V	3	2	2	66	13	15	36	64	385	138	364
31	AMG	A3329	31	V	2	2	2	08	13	64	43	00	230	043	078
32	FPP	A3490	28	V	2	2	1	12	14	78	41	00	344	076	263
33	MCMC	57871	26	M	2	2	2	25	14	50	43	00	256	076	232
34	JJMM	50833	26	V	1	1	1	07	14	71	52	00	220	060	189
35	JMO	49728	57	V	2	2	2	28	13	18	33	97	460	-1	-1
36	YSH	A3131	15	M	1	1	1	09	06	05	40	00	250	054	087
37	LOL	59822	21	V	0	0	0	06	14	78	41	00	230	056	095
38	RJR	60032	13	M	2	1	1	30	11	28	38	19	367	142	233
39	ALG	A3619	49	V	2	1	0	07	14	98	48	00	272	066	199
40	DPL	22771	50	M	1	1	1	07	12	57	40	00	157	078	145

Nom: iniciales; Cod: número de historia clínica; E: edad; S: sexo; IC: índice clínico; IE: índice endoscópico; IN: gammagrafía; VS: velocidad de sedimentación; Hb: hemoglobina; Fe: hierro; Ab: albúmina; PC: proteína C reactiva; Or: orosomucoide; AT: alfa-1-antitripsina. Si es -1 significa que no se ha realizado.

TABLA 12

Síntomas en los pacientes con colitis ulcerosa

CLINICA	RECTOCOLITIS IZQUIERDA(%)	PANCOLITIS (%)	RECTITIS (%)	TOTAL (%)
Diarrea	100	54.5	17.65	91.3
Dolor abd.	95.1	54.5	58.82	84.05
Fiebre	36.58	45.45	35.29	33.3
Pérdida de peso	48.78	45.45	35.29	40.58
Tenesmo	17.1	18.18	17.65	17.39
Rectorragia	7.3	9.1	76.47	10.14

TABLA 14

Estimación media y desviación estandar de cada parámetro analítico en los grupos de actividad

	INACTIVOS		LEVE		MODERADA		SEVERA	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS
VSG	7.87	9.10	20.5	25.7	25.07	24.29	56.4	28.41
Hb	14.06	0.85	11.6	3.01	12.28	2.12	12	2.30
Fe	70.81	22.9	49.16	33.15	46.64	23.92	34.25	9.79
Alb	43	2.36	42.5	6.05	36.28	7.91	37	2.45
PCR	0	0	6.43	11.16	23.08	33.06	32.8	19.23
TR	230.5	60.4	292	117	318	139.7	443.5	173.5
ORO	51.7	30	80.3	32.1	104.	63.5	115.8	62.4
AT	104.2	59.7	207.2	102.7	265.2	98.2	293.4	115.4

TABLA 13

CORRELACION DE COLONOSCOPIA Y GAMMAGRAFIA CON TODOS LOS PARAMETROS EN LA COLITIS ULCEROSA

	I. CLINICO	INDIO	VSG	HB	FE	ALB	PCR	TR	ORO	AT
COLONOSCOPIA	R 0.905	0.9115	0.5609	-0.3907	-0.5886	-0.4838	0.6155	0.4890	0.6694	0.7387
	N 40	40	40	40	40	40	36	39	33	34
	P 0.0001*	0.0001*	0.0001*	0.01*	0.0001*	0.002*	0.0001*	0.002*	0.0001*	0.0001*
INDIO	R 0.8198		0.5009	-0.2818	-0.5955	-0.4523	0.6150	0.5199	0.6808	0.7345
	N 40		40	40	40	40	36	39	33	34
	P 0.0001*		0.001*	0.07	0.0001*	0.003*	0.0001*	0.001*	0.0001*	0.0001*

* SIGNIFICATIVO P 0.05

TABLA 15

Sensibilidad y especificidad de todos los parámetros analizados en la colitis ulcerosa

	SENSIB. %	ESPECIF. %	VALOR PREDIC. POSITIVO(%)	VALOR PREDIC. NEGATIVO(%)
I.Clínico	100	100	100	100
Gammagrafía	95.83	93.75	95.83	93.75
VSG	91.66	86.75	81.48	84.6
Hb	37.5	100	100	76.19
Fe	62.5	93.75	93.75	62.5
Ab	41.66	100	100	53.33
PCR	30.43	93.75	87.5	48.39
ORO	50	92.85	90	59
AT	63.15	93.33	92.31	66.66

TABLA 16

Datos principales de los pacientes con enfermedad de Crohn

Num.	Nomb.	Codigo.	E.	S.	IC.	IE.	IN.	VS.	Hb.	Fe.	Ab.	PC.	T.	OR.	AT.
1	MJCA	29398	16	M	090	21	1	25	11	36	31	-1	-1	-1	-1
2	JVRA	18211	18	V	262	07	0	30	11	30	30	-1	-1	-1	-1
3	MAR	23411	18	V	070	00	0	06	13	54	40	-1	-1	-1	-1
4	JCL	28133	17	V	300	33	3	25	11	30	28	-1	-1	-1	-1
5	CAL	29425	17	V	060	05	1	03	14	60	41	-1	-1	-1	-1
6	MHMS	33315	16	M	060	02	0	30	12	36	33	-1	398	-1	-1
7	MPLS	A1254	16	M	243	05	2	60	12	20	32	60	700	196	387
8	AML	A3267	22	M	060	05	2	67	12	27	32	61	575	405	035
9	AEV	23063	48	M	406	09	0	75	08	30	27	43	300	293	352
10	FBC	42857	15	M	354	16	-1	81	11	40	33	-1	-1	-1	-1
11	PLS	45001	14	M	166	16	-1	50	11	39	35	68	600	-1	-1
12	JMM	54303	15	M	167	16	-1	77	10	27	33	86	666	305	365
13	MHMS	33315	16	M	330	05	-1	30	11	35	28	-1	-1	-1	-1
14	MPB	26622	35	V	060	00	0	05	14	84	43	00	230	089	076
15	JNO	13664	73	M	210	03	0	43	13	56	29	00	340	075	064
16	APE	60024	68	M	050	03	0	03	13	60	39	00	190	075	068
17	GMJG	-1	18	V	231	04	2	45	11	54	35	80	450	158	425
18	CEG	48344	50	M	296	04	1	47	10	30	29	-1	434	-1	-1
19	RRR	-1	41	V	060	03	0	01	14	84	39	00	313	081	035
20	ACHB	03356	23	M	290	22	3	15	09	30	19	-1	300	-1	-1
21	ALS	13256	25	M	110	10	1	30	09	36	33	30	368	226	486
22	ACHB	03556	25	M	346	22	2	30	10	30	29	12	350	230	490
23	MPM	21948	40	M	320	04	1	30	08	28	25	-1	-1	-1	-1
24	ARS	05566	42	M	060	00	0	21	12	47	39	25	420	090	281
25	IVV	-1	23	M	416	10	-1	37	09	38	24	-1	500	-1	-1
26	PGS	A0987	23	M	050	11	-1	06	11	35	36	-1	540	-1	-1
27	AMA	A0587	26	M	080	00	0	50	10	30	33	00	356	-1	-1
28	SCA	05415	51	V	402	09	-1	30	10	30	51	35	453	137	216
29	VCHS	50555	27	M	171	24	3	80	11	12	30	99	298	185	452
30	MPM	21948	41	M	060	03	0	14	12	40	45	00	298	087	270
31	RMF	-1	23	M	060	15	2	07	12	24	41	00	248	032	045
32	RCT	55733	70	V	227	07	1	50	13	17	30	23	333	156	231
33	AMR	56916	66	V	020	03	0	26	16	48	41	12	424	094	310
34	MCC	25679	51	V	020	03	0	20	15	32	39	00	240	100	284
35	GLG	-1	18	V	084	00	0	35	12	39	42	50	331	158	425
36	MJGM	58524	30	M	418	23	2	42	12	14	29	17	433	160	497
37	EMJ	50359	42	M	186	08	1	70	12	11	38	70	402	-1	-1
38	LOB	-1	27	M	100	08	1	45	07	04	27	31	424	150	386
39	MBL	-1	39	V	165	00	0	06	14	81	45	22	241	084	261
40	LGM	22344	49	M	320	05	1	25	10	85	35	00	173	089	247

Nom: nombre; Cod: número de historia clínica; E: edad; S: sexo;
 IC: índice clínico; IE: índice en oscópico; IN: gammagrafía;
 VS: velocidad de sedimentación; Hb: hemoglobina; Fe: hierro;
 Ab: albúmina; PC: proteína C reactiva; T: plaquetas; OR: orosomucoide;
 AT: alfa 1 antitripsina. Si es -1 es que no se ha realizado.

TABLA 17

Síntomas de los pacientes con enfermedad de Crohn

CLINICA	ILEAL %	ILEO-COLICA %	COLICA %	TOTAL %
Diarrea	66	83	81	78
Dolor abd.	83	83	81	81
Fiebre	33	58	42	45
Pérdida de peso	66	50	47	50
Tenesmo	00	25	14	14
Rectorragia	00	25	38	26

TABLA 18

CORRELACION DE COLONOSCOPIA Y C-MAGRAFIA CON TODOS LOS PARAMETROS EN ENFERMEDAD DE CROHN

	I. CLINICO	INDIO	VSG	HB	FE	ALB	PCR	TR	ORO	AT
COLONOSCOPIA	R	0.6746	0.2462	-0.3265	-0.4430	-0.4522	0.3685	0.1686	0.3374	0.4583
	N	40	40	40	40	40	27	32	24	24
	P	0.01*	0.0001*	0.1	0.04*	0.004*	0.003*	0.06	0.35	0.1
INDIO	R	0.3737	0.3223	-0.2514	-0.4615	-4349	0.4612	0.3979	0.3832	0.4186
	N	33	33	33	33	33	24	27	22	22
	P	0.03*	0.06	0.16	0.007*	0.01*	0.02*	0.04*	0.07	0.053

* SIGNIFICATIVO p 0.05

TABLA 19

Estimación media y desviación estandar de cada parámetro analítico en los grupos de actividad

	INACTIVOS		LEVE		MODERADA		SEVERA	
	Media	DS	Media	DS	Media	DS	Media	DS
VSG	21.18	14.45	38.18	22.18	41.14	30.26	36.16	23.2
Hb	12.9	1.7	10.93	2.01	10.43	1.13	10.67	1.0
Fe	52.27	20.94	36.18	21.31	34.14	6.20	25.33	9.8
Alb.	39.73	4	33	6.68	33.5	5.04	27.67	4.4
PCR	12.11	17.42	36.63	29.08	46	38.5	42.66	48.8
TR	325	74	397.8	148	487	154	345	63.2
ORO	152.4	106.6	120	38.6	187.6	140.5	191.7	35.5
AT	242.7	127.2	235.2	137.3	298.7	277.9	479	23.5

TABLA 20

Sensibilidad y especificidad de todos los parámetros analizados en la enfermedad de Crohn

	SENSIB. %	ESPECIF. %	VALOR PREDIC. POSITIVO (%)	VALOR PREDIC. NEGATIVO (%)
CDAI	69.56	76.40	80	65
Gammagrafía	90	100	100	86.7
VSG	78.26	29.41	60	55.55
Hb	72.41	90.91	95.45	55.55
Fe	86.21	81.8	92.59	69.23
Ab	82.76	90.91	96	66.67
PCR	78.95	66.66	83.33	60
ORO	83.33	66.66	71.42	80
AT	75	50	88.2	28.57

TABLA 21

Incidencia de colitis ulcerosa en diversas áreas (por 100.000 h.)

Area geograf.	Autor	Año	Incidencia
Baltimore (USA)	Monk y cols.	1960-1963	3
Baltimore (USA)	Calkins y cols.	1977-1979	2.2
Rochester (USA)	Stonnington y cols.	1960-1979	15
Copenhagen (Din)	Bonnevie y cols.	1962-1978	8.1
Copenhagen (Din)	Binder y cols.	1961-1967	7.3
Cardiff (Gales)	Morris y cols.	1968-1977	7.2
Checoslovaquia	Nebdal	1961-1965	1.4
Leiden (Hol)	Shivananda y cols.	1979-1983	6.8
Estocolmo (Sue)	Nodenvall y cols.	1955-1979	4.3
Bolonia (Ital)	Lanfranchi y cols.	1972-1973	1.9
Auckland (NZel)	Tasman-Jones y cols.	1969-1978	5.4

TABLA 22

Incidencia de enfermedad de Crohn en diversas áreas (por 100.000)

Area geograf.	Autor	Año	Incidencia
Baltimore (USA)	Monk y cols.	1960-1963	1.2
Baltimore (USA)	Calkins y cols.	1977-1979	3.1
Copenhagen (Din)	Binder y cols.	1970-1978	2.7
Estocolmo (Sue)	Hellers y cols.	1975-1979	4.5
Cardiff (Gales)	Mayberry	1934-1976	4.8
Aberdeen (Esc)	Kyle y cols.	1970-1972	4.3
Bolonia (Ital)	Lanfranchi y cols.	1972-1973	0.8
Ciudad del Cabo	Wright y cols.	1980-1984	2.6
Auckland (N. Zel)	Tasman-Jones y cols.	1969-1978	1.8
Leiden (Hol)	Shivananda y cols.	1979-1983	3.9
Beer Sheva (Isr)	Odes y cols.	1976-1980	1.8

TABLA 23

Incidencia de enfermedad de Crohn en regiones españolas (por 100.000 Hab.)

Region	Autor	Año	Incidencia
Galicia	Ruiz-Ochoa	1976-1983	0.8
Madrid	Garcia Paredes y Pajares	1965-1979	0.42
Asturias	Martinez y cols.	1965-1980	0.49
Zona centro	Pajares y cols.	1976-1983	0.51
Granada	Martinez Salmerón y cols.	1979-1988	0.96

TABLA 24

Relación de las 9 lesiones mucosas elementales

LESION	DEFINICION O ESPECIFICACION
Pseudopólipos	Area blanquecina con un aspecto deslustrado
Ulceras cicatrizadas	Eritema leve es rechazado
Eritema	Edema leve es rechazado
Edema	2-3 mm, elevada ó plana, con un halo rojo y centro blanco
Ulceras aftoide	Distinta de la aftoide y las profundas
Ulceras superficiales	
Ulceras profundas	Deberá ser imposible pasar con un endoscopio
Estenosis no ulcerada	Deberá ser imposible pasar con un endoscopio
Estenosis ulcerada	

TABLA 25

EJEMPLO PARA CALCULAR EL CROHN'S DISEASE ENDOSCOPIC INDEX (CDEIS)
(Mary y Modigliani, 1.989)

	Rectum	sigmoid and left colon	Trans- verse colon	Right colon	Ileum		
1 Deep ulceration quote 12 if present in the segment. 0 if absent	0	0	12	0	/	=	12 Total 1
2 Superficial ulceration quote 6 if present in the segment. 0 if absent	0	0	6	6	/	=	12 Total 2
3 Surface involved by the disease measured in cm ²	0.0	2.0	8.0	6.0	/	=	16.0 Total 3
4 Ulcerated surface measured in cm ²	0.0	0.0	6.0	1.5	/	=	7.5 Total 4

Total 1 + Total 2 + Total 3 + Total 4 = **47.5** Total A

number (n) of segments totally or partially explored (1-5) = **4** n

Total A divided by n = **11.9** Total B

Quote 3 if ulcerated stenosis anywhere, 0 if not + **0** C

Quote 3 if non ulcerated stenosis anywhere, 0 if not + **3** D

TOTAL B + C + D = **14.9** CDEI

*for partially explored segments and for the ileum, the 10 cm linear scale represents the surface effectively explored

The findings at this colonoscopy are as follows : a) normal rectum; b) presence of non ulcerative lesions involving 20 % of the sigmoid and left colon area; c) 80 % of the transverse area was diseased including superficial and deep ulcerations; the ulcerations represent 60 % of the segment surface; d) the right colon was incompletely explored, due to a non ulcerated stenosis, 60 % of the right colon was diseased, 15 % being accounted for by superficial ulcerations; e) ileum was not reached. No ulcerated stenosis was seen anywhere.

TABLA 26

Hallazgos endoscópicos en enfermedad de Crohn (Pacientes activos)

LESIONES	SERIE DE MODIGLIANI	PACIENTES TESIS
PSEUDOPOLIPOS	41.5%	42%
ERITEMA	43.7%	42%
EDEMA	48.6%	30%
ULC. AFTOIDES	35.2%	63%
ULC. SUPERFICIAL	93%	66%
ULC. PROFUNDA	74%	66%
ESTENOSIS NO ULCER.	2%	5%
ESTENOSIS ULCERADA	10.6%	0%
AFECTACION RECTAL		0%
LESIONES DISCONTINUAS		92.5%

TABLA 27

Indice simple (Harvey y Brdshaw, 1980)

-
- A: Estado general (0=muy bien, 1=regular, 2=mal, 3=muy mal, 4=terrible).
- B: Dolor abdominal (0=no, 1=debil, 2=moderado, 3=severo)
- C: Número de deposiciones líquidas diarias.
- D: Masa abdominal (0=no, 1=dudosa, 2=segura, 3=segura y dolorosa).
- E: Complicaciones: artralgia, uveitis, eritema nodoso, úlceras aftosas, pioderma gangrenoso, fisura anal, fístula, absceso (anotar 1 por cada complicación)
-

TABLA 28

Indice de actividad (Van Hees y cols., 1980)

$$AI = B_0 + E_i B_i X_i$$

Variable X_i	Unidad	Coefficiente de regresión
Constante (B_0)		-209
Albúmina	g/L	-5.48
VSG	mm en 1 hora	0.29
Indice corporal	Peso/Altura	-0.22
Masa abdominal	1-5	7.83
Sexo	1=varon, 2=mujer	-12.3
Temperatura	Centigrados	16.4
Consistencia heces	1=si, 2=no	8.46
Resecciones	1=no, 2=si	-9.17
Lesiones extraíntes.	1=no, 2=si	10.7

TABLA 29

UNIDADES RADIOLOGICAS

Magnitud y símbolo	Nombre y símbolo	En otras unidades	Unidad antigua
Exposición (X)		C/Kg	Roetgen
Dosis absorbida (D)	Gray (Gy)	J/Kg	Rad
Dosis equivalente (H)	Sievert (Sv)	J/Kg	Rem
Actividad (A)	Becquerelio (Bq)		Curio

1 Gy=100 rad.
 1 Sv=100 rem.
 1 Bq=27 pCi

FIGURA 1

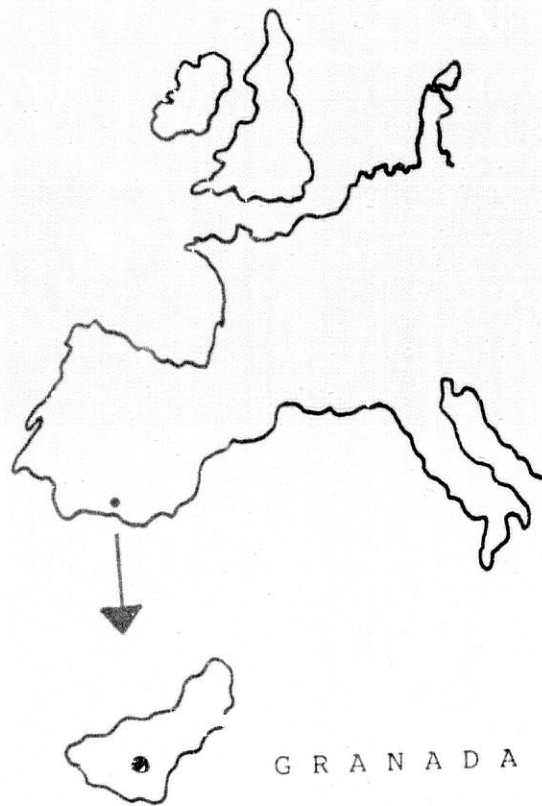


FIGURA 2

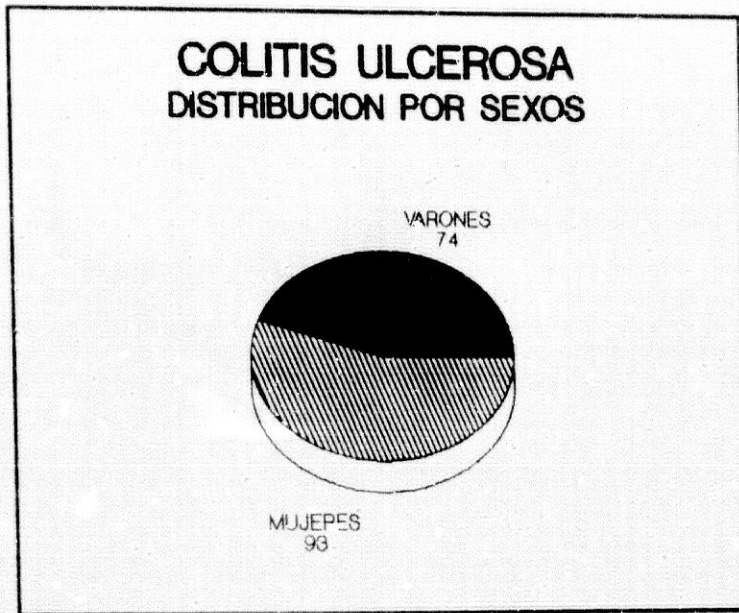


FIGURA 3

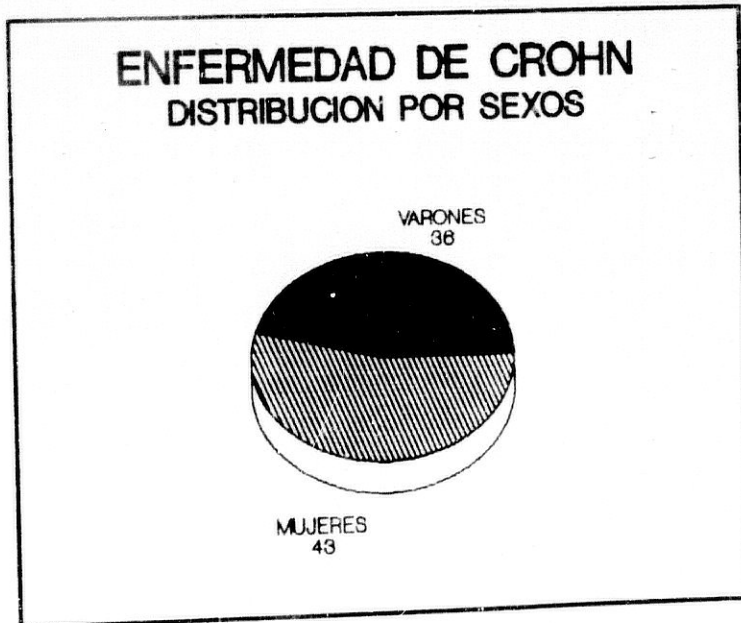


FIGURA 4

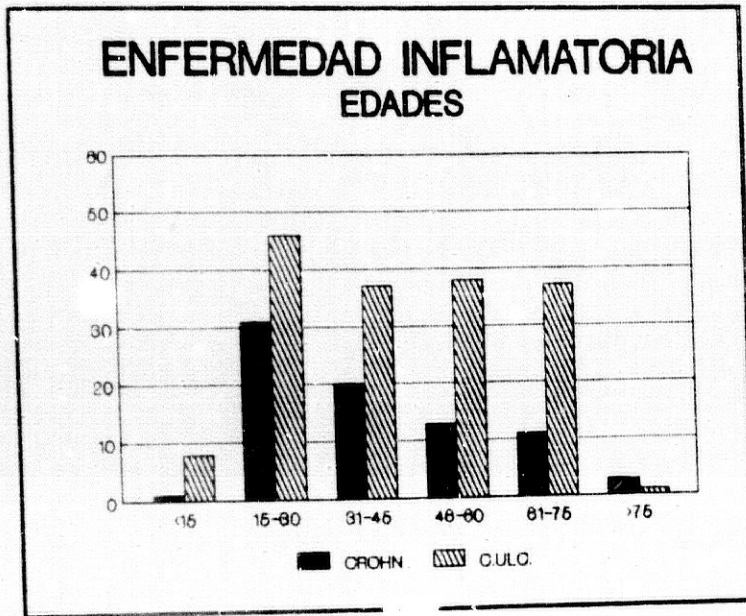


FIGURA 5

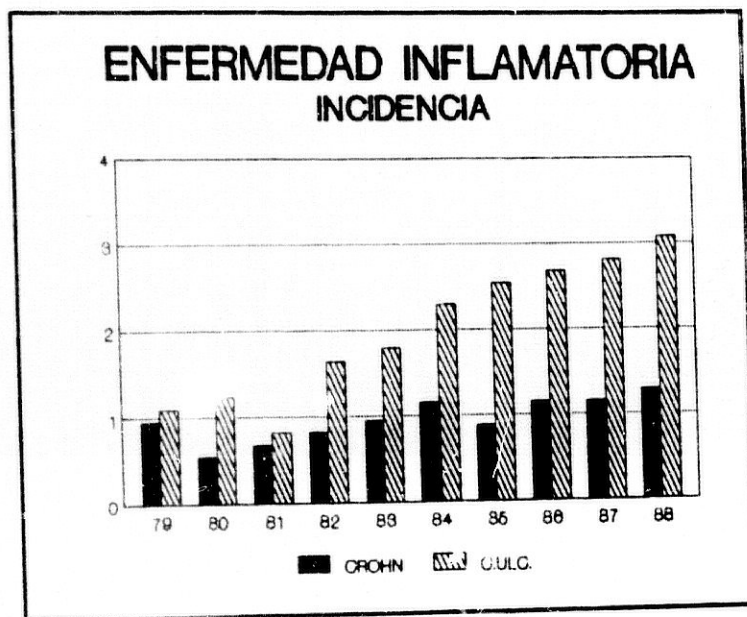


FIGURA 6

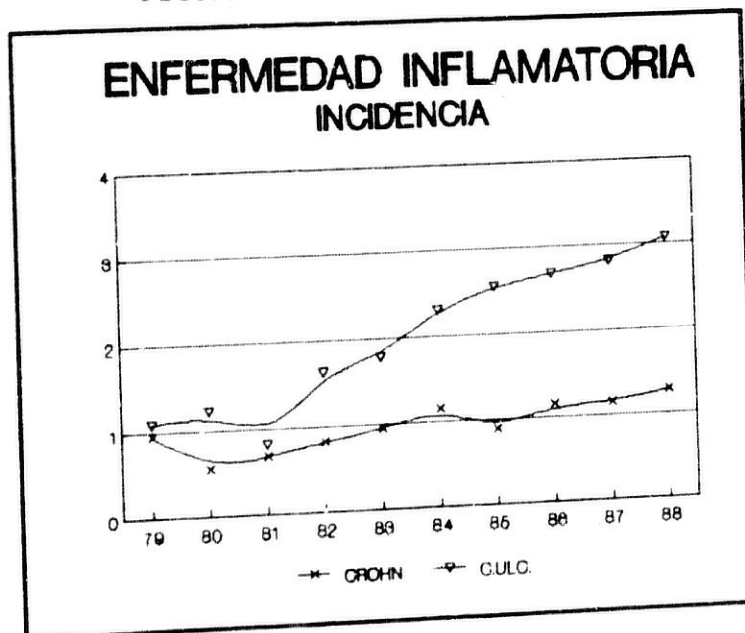


FIGURA 7

COLITIS ULCEROSA

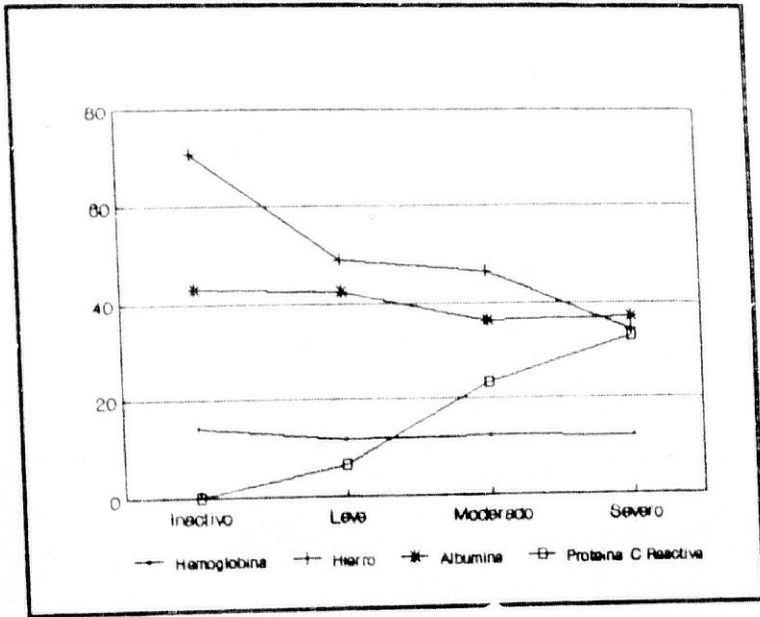


FIGURA 8

COLITIS ULCEROSA

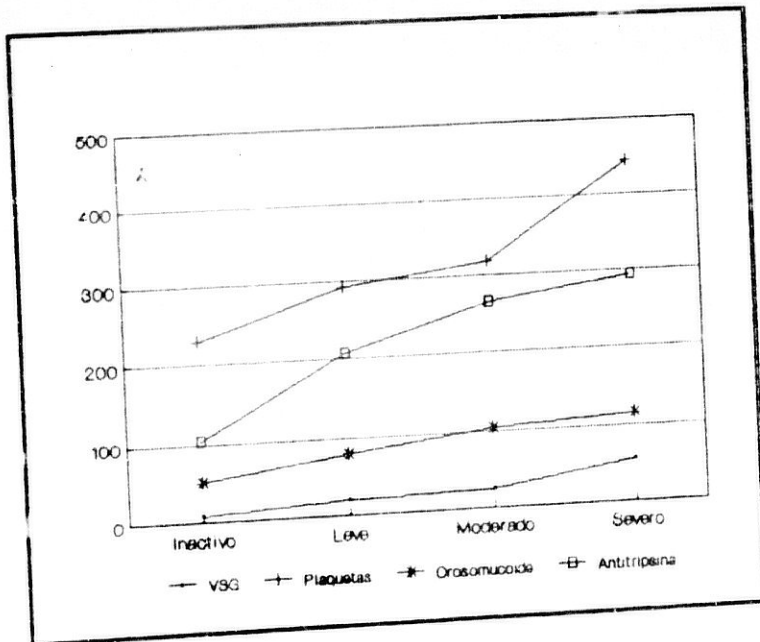


FIGURA 9 ENFERMEDAD DE CROHN

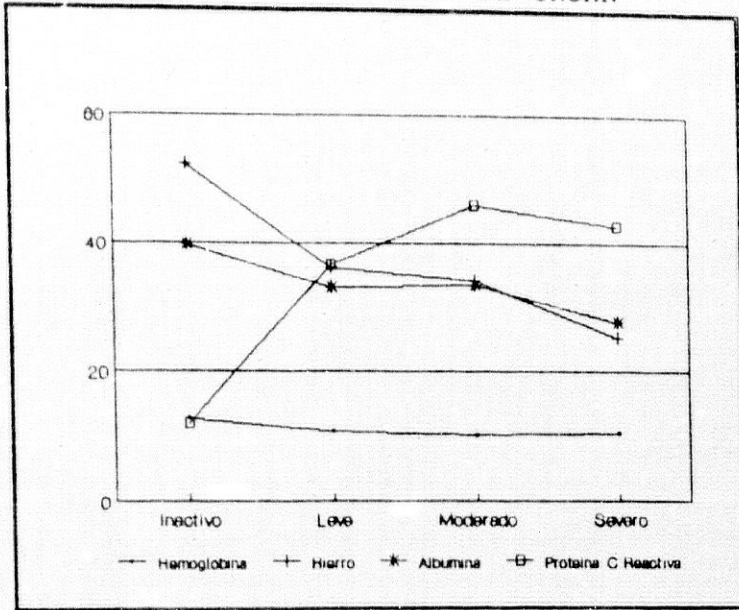


FIGURA 10 ENFERMEDAD DE CROHN

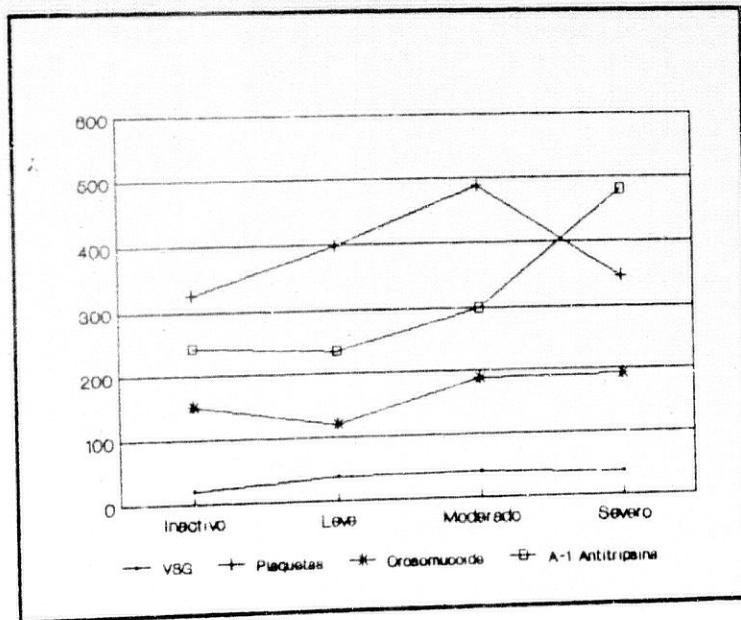
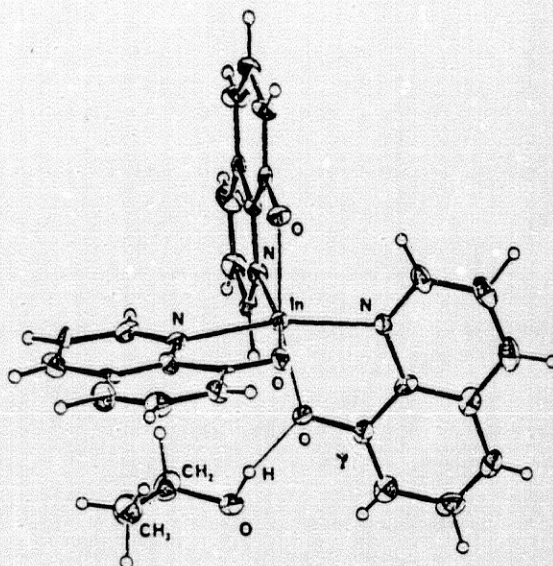
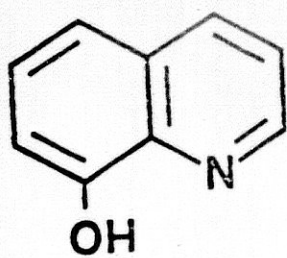


FIGURA 11

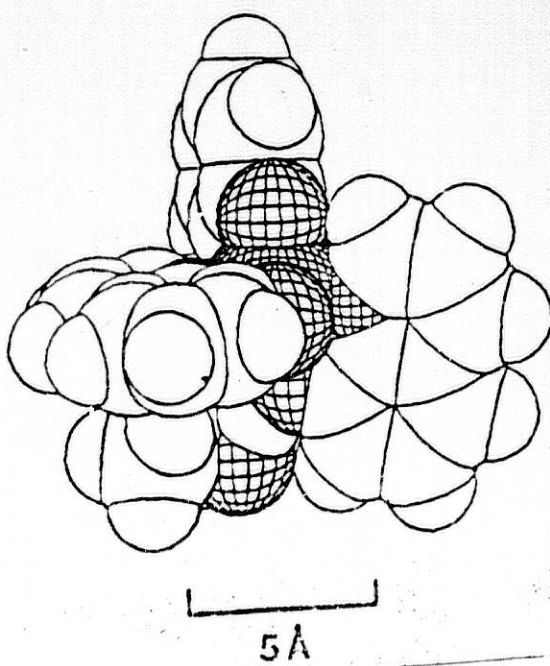
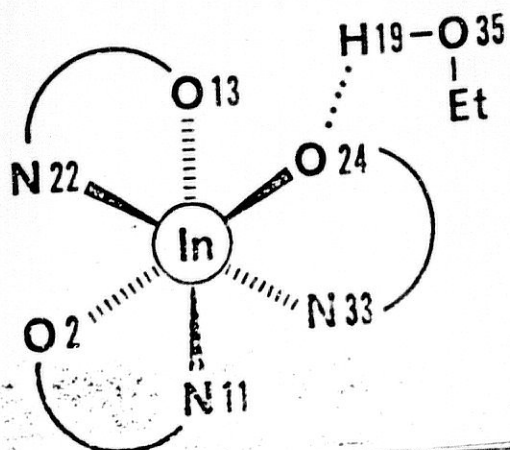
ESTRUCTURA DEL INDIO-OXINA
(Tomado de Green y Huffman, 1.988)



A.



B.



B I B L I O G R A F I A

- Alper C.A., Raum D., Awdech Z.L., Petersen B.H., Taylor P.D., Starzi T.E. Studies of hepatic synthesis in vivo of plasma proteins, including orosomucoid, transferrin, alfa-1-antitrypsin, C8 and factor B.
Clin. Immunol. Immunopathol. 1980; 16: 84-89
- Amanta E., Barbara L., Brasco C., y cols. Incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in Bologna. Risk factors.
Scan. J. Gastroenterol. 1989; 24 (Supp. 158): 63
- Amiguet J.A., Sagrés J., Muñoz M.A., Zozaya J., Conchillo F. Detección del grado de actividad de la colitis ulcerosa. Comportamiento de la alfa-1 proteinasa inhibidor y alfa-2 macroglobulina sericas.
Rev. Esp. Enf. Ap. Digest. 1989; 73: 345-347
- Ancell H. Course of lectures on the physiology and pathology of the blood and the others animals fluids.
Lancet 1839; 40: 1: 222 (Referido por Rothschild M.A., Oratz M., Scheiber J.J. Serum albumin. Hepatology 1988; 8: 385-401)
- André C., Descos L., Landais P., Fermanian J. Assesment of appropriate laboratory measurements to supplement the Crohn's disease activity index.
Gut 1981; 22: 571-574
- André C., Descos L., André C., Vignal J., Landais P., Fermanian J. Biological measurements of Crohn's disease activity. A reassessment.
Hepatogastroenterol. 1985; 32: 135-137
- Anti M., Pompili M., Caputo S., Marra G., Rapaccini G.L., de Vitis I., Gabrielli A., Mangia A., Gabrielli L. Indices of disease activity in ulcerative colitis patients: Correlation with colonoscopic and histologic findings.
In. Clinical controversies in inflammatory bowel disease. Abstract book. Sept, 1987. Bologna (Italy). Pp. 112
- Asbill M.C., Shanaham F., Van Deventer G.M. Indium-111 leucocyte imaging in colitis induced by clostridium difficile.
J. Nucl. Med. 1985; 26: 315-316
- Astall H.B., Coleman R.E. Donor leucocyte imaging in granulocytopenic patients with suspected abscesses.
J. Nucl. Med. 1982; 23: 319-321
- Athens J.W., Mauer A.M., Ashenbrucker H., Cartwright G.E. Leucokynetic studies. A method for labeling leukocytes with diisopropylfluorophosphate (DFP 32).
Blood 1959; 14: 303

- Azad-Khan A.K., Piris J., Truelove S.C. An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. *Lancet* 1977; 2: 892-893
- Bachrach W.H. Sulfasalazine: I. An Historical perspective *Am. J. Gastroenterol.* 1988; 83: 487-496
- Baker P.J., Wilson J.B. Hypoferremia in mice and its application to the bioassay of endotoxin. *J. Bacteriol.* 1965; 90: 903-910
- Baron J.H., Connell A.M., Lennard-Jones J.F. Sulfasalazine and salicylazosulfapyridine in ulcerative colitis. *Lancet* 1962; 1: 1034-1036
- Bartalsky A. Salicylazobenzoic acid in ulcerative colitis. *Lancet* 1982; 1: 960
- Bartels U., Strandberg Pedersen N., Jarnum S. Iron absorption and serum ferritin in chronic inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1978; 13: 649-656
- Beauchamp T.L., Childress J.F. eds. Principles of biomedical ethics. 2nd ed. Oxford University Press. Oxford, 1983, pp. 338-343
- Beck I.T. Laboratory assessment of inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* 1987; 32 (Supp.): 26-41
- Becker W., Fischbach W., Reiners C., Börner W. Three-phase white blood cell scan: Diagnosis validity in abdominal inflammatory disease. *J. Nucl. Med.* 1986; 27: 1109-1115
- Beeken W.L., Bush H.J., Sylvester J.H. Intestinal protein loss in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1972; 62: 207-215
- Begleiter M.L., Harris D.J. Familial incidence of Crohn's disease. *Gastroenterology* 1985; 88: 221
- Beisel W.R. Trace elements in infectious processes. *Med. Clin. North Am.* 1976; 60: 831-849
- Bell D., Jackson M., Connaughton J.J. Indium-111 neutrophil imaging in ischemic colitis. *J. Nucl. Med.* 1986; 27: 1782-1783
- Benoni C., Nilsson A. Smoking habits in patients with inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 1984; 19: 824-830

- Bernuau D., Rogier E., Feldman G. Decreased albumin and increased fibrinogen secretion by single hepatocytes from rats with acute inflammatory reactions.
Hepatology 1983; 3: 29-33
- Bersis M.C., Breton-Gonus J. Iron metabolism in the bone marrow as seen by electron microscopy. A critical review.
Blood 1962, 19: 635-663
- Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W., Kern F.J. Development of a Crohn's disease activity index. National cooperative Crohn's disease study.
Gastroenterology 1976; 70: 439-444
- Best W.R., Beckett J.M., Singleton J.W. Rederived values of the eight coefficients of the Crohn's disease activity index (CDAI).
Gastroenterology 1979; 77: 843-846
- Biemond I., Selby W.S., Jewell D.P., Klaser E.C. Alpha-1 antitrypsin serum concentration and phenotypes in ulcerative colitis.
Digestion 1984; 27: 124-128
- Biedmond I., Burham W.R., D'Amato J., Langman H.J.S. HLA-A and B antigens in inflammatory bowel disease.
Gut 1986; 27: 934-941
- Biemond I., De Lange G., Weterman I.T., Peña A.S. Immunoglobulin allotypes in Crohn's disease in The Netherlands.
Gut 1987; 28: 610-612
- Binder S.C., Patterson J.F., Glotzer D.J. Toxic megacolon in ulcerative colitis.
Gastroenterology 1974; 66: 909-915
- Binder V., Hansen P.K., Hendriksen C., Kreiner S., Top-Pedersen K. Incidence and prevalence of ulcerative colitis and Crohn's disease in Copenhagen county. 1962 to 1978.
Gastroenterology 1982; 83: 563-568
- Birger-Jensen K., Jarnum S., Koudahl G., Kristensen M. Serum orosomucoid in ulcerative colitis.
Scan. J. Gastroenterol. 1976; 11:177-183
- Bjurman B., Johanson L., Mattson S., Nosslin B., Olsson P.I., Persson B., Strand S.B. Radiation dosimetry of labelled leucocytes.
In: Fueger G.F. ed. Blood cells in nuclear medicine, part II. Martinus Nijhoff Publisher. The Hague, 1984, pp. 311-319
- Blackstone M.O. Endoscopy in inflammatory bowel disease. How useful?
In: Gitnick G. ed. Current gastroenterology 17. Year Book Medical publisher. Chicago, 1987, pp. 344-349

Boletín Oficial de la provincia de Granada. Circular 11/87.
1987. 81: 2-3

Bolton P.M., Owen E., Heatley R.V. Negative findings in laboratory animals for transmissible agent in Crohn's disease. *Lancet* 1973; 2: 1122-1124

Bonnevie O., Riis P., Anthonisen P. An epidemiological study of ulcerative colitis in Copenhagen county. *Scan. J. Gastroenterol.* 1968; 3: 432-438

Boyden S.U. The chemotactic effect of mixtures of antibody and antigen on polymorphonuclear leucocytes. *J. Exp. Med.* 1962; 115: 453-456

Boyum I. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. *Scan. J. Clin. Lab. Invest.* 1968; Sup. 97: 77-89

Boyum A. Separation of blood leucocytes, granulocytes and lymphocytes. *Tissue Antigens* 1974; 4: 269-274

Brands R., Slot J.W., Geuze H.J. Albumin localization in rat liver parenchymal cells. *Eur. J. Cell Biol.* 1983; 32: 99-107

Brandtzaeg P., Halstensen T.S., Kelt K., Rognum T.O. Local immunopathology in inflammatory bowel disease. In: Jarnerot G. ed. *Inflammatory bowel disease*. Raven Press. New York. 1987, pp. 21-35

Brignola C., Campieri M., Bazzochi G., Farruggia P., Tragnone A., Manfranchi G.A. A laboratory index for predicting relapse in asymptomatic patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1986; 91: 1490-1494

Brynskov J., Freund L., Norby Rasmussen S., y cols. Advances in drug treatment: Cyclosporin A. *Scan. J. Gastroenterol.* 1989; 24 (Sup. 158): 48

Buckell N.A., Lennard-Jones J.E., Hernandez M.A., Kohn J., Richer P.G., Wadsworth J. Measurements of serum proteins during attacks of ulcerative colitis as a guide to patient management. *Gut* 1979; 20: 22-27

Burke G.J., Zafar S.A. Problems in distinguishing tuberculosis of bowel from Crohn's disease in Asians. *Br. Med. J.* 1975; 4: 395-397

- Burke J.E.T., Roath S., Ackery D., Wyeth P. Comparison of 8-hydroxyquinoline, tropolone and acetylacetone as mediators in the labelling of polymorphonuclear leucocytes with indium-111. A functional study.
Eur. J. Nucl. Med. 1982; 7: 73-76
- Burleson R.L., Johnson M.C., Head H. In vitro and in vivo labelling of rabbit blood leucocytes with gallium-67 citrate.
J. Nucl. Med. 1974; 15: 98-101
- Butt D., Szaz K.F. Indium-111 radioactivity in breast milk.
Br. J. Radiol. 1986; 59: 80
- Buxton-Thomas M.S., Dickinson R.J., Maltby P., Hunter J.O., Wright E.P. Evaluation of indium scintigraphy in patients with active inflammatory bowel disease.
Gut 1984; 25: 1372-1375
- Buxton-Thomas M. Radiolabelled white cells in inflammatory disease.
In: Robinson P.J.A. ed. Nuclear Gastroenterology. Churchill Livingstone. Edinburgh, 1986 pp. 116-126
- Calkins B.M., Lillienfield A.M., Garland C.F. Trends in the incidence rates of ulcerative colitis and Crohn's disease.
Dig. Dis. Sci. 1984; 29: 913-920
- Calkins B.M., Mendeloff A.I. Epidemiology of inflammatory bowel disease.
Epidemiol. Rev. 1986; 8: 60-91
- Camus L., Grey E. Action du serum sanguin sur quelque ferments digestives.
C. R. Soc. Biol. (Paris) 1887; 49: 825 (Citado por Hutchinson D.C.S. Natural history of alpha-1 protease inhibitor deficiency. Am. J. Med. 1988; 84 (Supp. 6.A): 3-12)
- Chambers R.E., Stross P., Barry R.E., Whicher J.T. Serum amyloid A protein compared with C-reactive protein, alpha-1 antichymotrypsin and alpha-1 acid glycoprotein as monitor of inflammatory bowel disease.
Eur. J. Clin. Invest 1987, 17:460-467
- Chan R.P., Pope D.J., Gilbert A.P., Sacra P.J., Baron J.H., Lennard-Jones J.E. Studies of two novel sulphasalazine analogues. Ipsalazine and balsalazine.
Dig. Dis. Sci. 1983; 28: 609-615
- Chapman R.W.G., Jewell D.P. Assessment of activity in Crohn's disease.
In: Jewell D.P., Shepherd H.A. eds. Topics in gastroenterology 11. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1983: 297-306

Cheresh D.A., Haynes D.H., Distasio J.A. Interaction of an acute phase reactant, alpha- acid glycoprotein (orosomucoid) with the lymphoid cell surface: A model for non-specific immune suppression.
Immunology 1984; 51: 541-548

Chiodini R.J., Van Kruiningen H.J., Thayer W.R., Merkal R.S., Coutu J.A. Possible role of mycobacterium in inflammatory bowel disease. I. An unclassified mycobacterium species isolated from patients with Crohn's disease.
Dig. Dis. Sci. 1984; 24: 1073-1079

Chiu K.M., Mortensen R.F., Osmand A.P., Gewurz H. Interactions of alpha-1 acid glycoprotein with the immune system.
Immunology 1977; 32: 997-1005

Codeluppi P.L., Rigo G.P., Pirani A., Chahin N.J., Merighi A., Di Gregorio C., Manenti F. Comparison of three severity indices derived from symptomatology, endoscopy, histology in the evaluation of ulcerative colitis.
In: Clinical controversies in inflammatory bowel disease. Abstract book. Sept, 1987. Bologna (Italy). Pp.113

Colas-Linhart N. Techniques of cell handling and viability testing.
In: Fueger G.F. ed. Blood cells in nuclear medicine, part II. Martinus Nijhoff Publisher. The Hague, 1984 pp. 117-137

Coleman R.E., Black R.E., Welch M.D., Maxwell J.G. Indium-111 labelled leucocytes in the evaluation of suspected abdominal abscesses.
Am. J. Surg. 1980; 139: 99-103

Coleman R.E., Welch D. Possible pitfalls with clinical imaging of Indium-111 leucocyte. Concise communication.
J. Nucl. Med. 1980; 21: 122-125

Commission on professional and hospital activities. Hospital adaptation of the international classification of diseases adapted for use in the United States, 2nd ed. Ann Arbor, Michigan. CPHA, 1983.

Coremans G., Rutgeers P., Geboers K., Van der Oord J., Ponette E., Vantrappen G. The value of ileoscopy with the biopsy in the diagnosis of intestinal Crohn's disease.
Gastrointest. Endosc. 1984; 30: 167-172

Crama-Bohbouth G.E., Arndt J.W., Peña A.S., Vespaget H.W., Tjon A., Tham R.T.O., Weterman I.T., Pauwels E.K.S., Lamers C.B.H.W. Value of indium-111 granulocyte scintigraphy in the assessment of Crohn's disease of the small intestine.
Digestion 1988; 40: 227-236

Crama-Bohbouth G.E., Peña S.S., Biemond I., Vespaget H.W., Block D., Arndt J.W., Weterman I.T., Pauwels E.K.J., Lamers C.B.H.W. Are activity indices helpful in assessing active intestinal inflammation in Crohn's disease?. Gut 1989b (en prensa)

Craxi A., Olive L., Distefano G. Ulcerative colitis in a married couple. Ital. J. Gastroenterol. 1979; 11: 184-186

Crohn B.B., Ginzburg L., Oppenheimer G.D. Regional ileitis. A pathologic and clinic entity. JAMA 1932; 99: 1323-1329

Crohn B.B. Granulomatous diseases of the small and large bowel. A historical survey. Gastroenterology 1967; 52: 767-72.

Cutler J.E. Simple in vitro method for studies on chemotaxis. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1974; 147: 471-474

Dalziel T.K. Chronic interstitial enteritis. Br. Med. J. 1913; 2: 1068-70

Datz F.L., Bedont R.A., Baker W.J., Alazraki N.P., Taylor A. No difference in sensitivity for occult infection between tropolone and oxine labelled indium-111 leucocytes. J. Nucl. Med. 1985; 26: 469-473

Datz F.L., Thorne D.A. Effect of antibiotic therapy on the sensitivity of Indium-111 labelled leucocyte scans. J. Nucl. Med. 1986; 27: 1849-1853

De Dombal F.T., Burton I.L., Clamp S.E., Goligher J.C. Short-term course and prognosis of Crohn's disease. Gut 1974; 15: 435-453

De Dombal F.T., Softley A. IOIBD report n 1: observer variation in calculating indices of severity and activity in Crohn's disease. Gut 1987; 28: 474-481

Dearing W.H., McGuckin W.F., Elveback L.R. Serum alfa-1-acid glycoprotein in chronic ulcerative colitis. Gastroenterology 1969; 59: 295-303

Descos L., André F., André C., Guillon J., Landais P., Fermanian J. Assessment of appropriate laboratory measurements to reflect the degree of activity of ulcerative colitis. Digestion 1983; 28: 148-153

DeVos M., Cuvelier C., Mielants H., Veys E., Barbier F., Eleraut A. Ileocolonoscopy in seronegative spondylarthropathy. Gastroenterology 1989; 96: 339-344

- Dinarello C.A. Interleukin-1.
Dig. Dis. Sci. 1988; 33 (Supp): 25-35
- Dissanayake A.S., Truelove S.C. A controlled therapeutic trial of long-term maintenance treatment of ulcerative colitis with salazopyrin.
Gut 1973; 14: 923-926
- Dooley D.C., Simpson J.F., Meryman H.T. Isolation of large numbers of fully viable human neutrophils: A preparative technique using Percoll density gradient centrifugation.
Exp. Hematol. 1982; 10: 591-594
- Dyet J.F., Pratt A.E., Flouty G. The small bowel enema: description and experience of a technique.
Br. J. Radiol. 1976; 49: 1039-1044
- Elliot P.R., Lennard-Jones J.E., Hathaway N. Simple index of Crohn's disease activity.
Lancet 1980; 1: 876
- Elliot P.R., Lennard-Jones J.E., Bartran C.I., Swarbrick E.T., Williams C.B., Dawson A.M., Thomas B.M., Morson B.C. Colonoscopic diagnosis of minimal change colitis in patients with a normal sigmoidoscopy and normal air-contrast barium enema.
Lancet 1982; 1: 650-651
- Elson C.O., Graeff A.S., James S.P., Strobel W. Covert suppressor T-cells in Crohn's disease.
Gastroenterology 1981; 80: 1513-1521
- English D., Anderson B.R. Single step separation of red blood cells granulocytes and mononuclear leucocytes on a discontinuous density gradient of Fycoll/Hypaque.
J. Immunol. Methods 1974; 5: 591-594
- English D., Andersen B.R. Labelling of phagocytes from human blood with ^{99m}Tc sulfur colloid.
J. Nucl. Med. 1975; 16: 5-10
- Fagan E.A., Dyck R.F., Maton P.N., Hodgson H.J.F., Chadwick V.S., Petrie A., Pepys M.B. Serum levels of C-reactive protein in Crohn's disease and ulcerative colitis.
Eur. J. Clin. Invest. 1982; 12: 351-359
- Faherhold M.K., Braend M. Serum prealbumin polymorphism in man
Science 1965; 149: 986-987
- Farmer R.G. Endoscopy in ulcerative colitis.
In: Berck ed. Gastroenterology 4th ed. Saunders Company, Philadelphia. 1985, pp. 2179-2181

- Farmer R.G., Hawk W.A., Turnbull R.B. Clinical patterns in Crohn's disease: A statistical study of 515 cases. *Gastroenterology* 1975; 68: 627-635
- Farmer R.G., Whelan G., Fazio U.W. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1985; 88: 1818-1825
- Farmer R.G., Michener W. Association of inflammatory bowel disease in families. *Front. Gastrointest. Res.* 1986; 11: 17-26
- Feldman G. L'alpha-1-antitrypsine, nouvelles perspectives. *Gastroenterol. Clin. Biol.* 1984; 8: 667-675
- Fiedel B.A., Gewurz H. Effects of C-reactive protein on platelet function. Inhibition of platelet aggregation and release reactions. *J. Immunol.* 1976; 116: 1289-1294
- Fielding J.B. Crohn's disease and Dalziel's syndrome. *J. Clin. Gastroenterol.* 1988; 10: 279-285.
- Fiochi C., Hilfiker M.L., Youngman K.R., Doerder N.C., Finke J.H. Interleukin-2 activity of human intestinal mucosa mononuclear cells: decreased levels in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1984; 86: 734-742
- Fischbach W., Becker W., Mossner J., Koch W., Rainer C. Faecal alpha-1 antitrypsin and excretion of 111-Indium granulocytes in assesment of disease activity in chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1987; 28; 386-393
- Fisher M.F., Rudd T.G. Indium-111 labelled leucocyte imaging: False positive study due to acute gastrointestinal bleeding. *J. Nucl. Med.* 1983; 24: 803-804
- Fochios J.F., Korelitz B.I. the role of sigmoidoscopy and rectal biopsy in diagnosis and management of inflammatory bowel disease: Personal experience. *Am. J. Gastroenterol.* 1988; 83: 114-119
- Forstrom L.A., Loken M.K., Cook A., Chadles R., McCullough J. In-111 labelled leucocytes in the diagnosis of rejection and cytomegalovirus infection in renal transplant patients. *Clin. Nucl. Med.* 1981; 6: 146-149
- Fortner A., Datz F.L., Taylor A., Alazraki N. Uptake of 111-Indium labelled leucocytes by tumor. *A.J.R.* 1986; 146: 621-625

- Froelich J.W., Swanson D. Imaging of inflammatory processes with labelled cells.
Semin. Nucl. Med. 1984; 14: 128-140
- Fueger G.F., Nicoletti R. ¹¹¹In labelled with blood cells: Biodistribution and techniques of in vivo quantification.
In: Fueger G.F. ed. Blood cells in nuclear medicine, part II. Martinus Nijhoff Publisher. The Hague, 1984, pp. 264-310
- Gabrielsson N., Granquist S., Sundelin P., Thorgeisson T. Extent of inflammatory lesions in ulcerative colitis assessed by radiology, colonoscopy and endoscopic biopsies.
Gastrointest. Radiol. 1979; 4: 395-400
- Gahmberg C.G., Andersson L.C. Leucocyte surface origin of human alpha-1 glycoprotein.
J. Exp. Med. 1978; 148: 507-510
- Gallart-Monés F., Domingo Sanjuan P. Etiologie, diagnostic et treatment medical des colites ulcereuses graves non amibiennes. 1er. Congres International de Gastroenterologie. Brussels, 1935. Informations et rapports, pp. 451-538
- García Paredes J., Pajares García J.M. Crohn's disease in the central area of Spain.
In: Peña A.S., Weterman I.T., Booth C.C., Strobels W. eds. Recent advances in Crohn's disease. Martinus Nijhoff Publisher. The Hague, 1981, pp. 168-173
- Giné J.J., Villa R., Martín-Comín J., Casanovas T., Ybern A., Badosa C., Gasull M.A. The value of indium-111 labelled autologous leucocyte scan in acute attacks of inflammatory bowel disease.
J. Clin. Nutr. Gastroenterol. 1986; 1: 37-42
- Goebell H. Different activity indices in Crohn's disease and their possible role. In: Inflammatory bowel disease. Goebell H., Peskar J., Malchow H. eds. MTP Press limited. Lancaster 1988: 253-257
- Goldberg H.I. The barium enema and toxic megacolon: Cause-effect relationship.
Gastroenterology 1975, 68: 617-622
- Goldberg H.I., Caruthers S.B., Nelson J.A., Singleton J.W. Radiographic findings of the National Cooperative Crohn's Disease Study.
Gastroenterology 1979; 77: 925-937
- Goldberg H.I., Jeffrey B. Radiographic evaluation in inflammatory bowel disease.
Med. Clin. Nor. Am. 1980; 4: 1078-1081

- Gomes P., Du Boulay C., Smith C.L., Holdstock G. Relationship between disease activity indices and colonoscopy findings in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Gut* 1986; 27: 92-95
- Gonzalez-Molina M., Frutos M.A., Cabello M., Martin-Reyes G., Ramos B., Valera A., Lopez de Novales E. Estudio de 100 pacientes transplantados con riñon de cadaver tratados con ciclosporina. *Nefrologia* 1988; 8: 55-60
- Goodman M.J., Strickland R.G., Kirsner J.B. Inflammatory bowel disease and lymphocytic antibody in members of the American Gastroenterological Association. *Gastroenterology* 1979; 76: 1140
- Gordis L. Assuring the quality of questionnaire data in epidemiological research. *Am. J. Epidemiol.* 1979; 109: 21-24
- Green M.A., Huffman J.C. The molecular structure of indium oxine. *J. Nucl. Med.* 1988; 29: 417-420
- Greenfield C., Aguilar Ramirez J.R., Pounder R.E., Williams T., Danver M., Marper S.R., Noone P. Clostridium difficile and inflammatory bowel disease. *Gut* 1983; 24: 713-717
- Grieco M.B., Dennis L.B., Geiss A.C., Beil A.R. Toxic megacolon complicating Crohn's colitis. *Ann. Surg.* 1980; 191: 75-80
- Gunter K.P., Lukens J.N., Clanton J.A., Morris P.J., Janco R.L., English D. Neutrophil labelling with indium-111: Tropolone vs oxine. *Radiology* 1983; 149: 563-566
- Gupta R.S., Chattergea A.K., Roy R., Ghosh B.N. A review of the results of treatment of 44 cases of Crohn's disease. *Ind. J. Surg.* 1962; 24: 797-805 (Citado por Mayberry J.F., Rhodes J. Epidemiological aspects of Crohn's disease: A review of the literature. *Gut* 1984; 25: 886-899)
- Haber G. Role of endoscopy in inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* 1987; 32 Supp.: 16-32
- Hall C.A., Gunson B.K., Hawker S.R. Indium-tropolone for cell labelling. A questionable advance?. *Haemostasis* 1982; 12: 193
- Hamilton S.R., Morson B.C. Pathology in ulcerative colitis. In: Berck J.E. ed. *Gastroenterology*, 4th. ed. Saunders Company. Philadelphia, 1985 pp. 2139-2152

- Hanauer S.B., Kirsner J.B., Barret W.F. The treatment of left sided ulcerative colitis with tixocol-pivalate (Abstrac). Gastroenterology 1986; 90: 1412
- Hanauer S.B. Advances in drug treatment. New salicylate. Scan. J. Gastroenterol. 1989; 24 (Supp. 158): 44-46
- Harries A.D., Baird A., Rhodes J. Non-smoking: a feature of ulcerative colitis. Br. Med. J. 1982; 284:706
- Harries A.D., Fitzsimons E., Fifield R., Dew M.J., Rhodes J. Platelet count: A simple measure of activity in Crohn's disease. Br. Med. J. 1983; 286: 1476
- Harvey R.F., Bradshaw J.M. A simple index of Crohn's disease activity. Lancet 1980; i: 514
- Harvey W.C., Silva J. 51-Cr. labelling of concentrated phagocytes. J. Nucl. Med. 1973; 14: 890-894
- Heaton K.W., Thorton J.R., Emmett P.M. Treatment of Crohn's disease with an unrefined carbohydrate, fibre rich diet. Br. Med. J. 1979; 279: 764-766
- Hellers G. Crohn's disease in Stockholm county 1955-1979: A study epidemiology, results of surgical treatment and long-term prognosis. Acta Chir. Scan. 1979; Supp.490: 1-84
- Hellin D., Ortiz Berrocal J. Estudio de la enfermedad de Crohn mediante las técnicas de leucocitos marcados con Indio-111 y ultrasonidos. En: Chantar C., Rodes J. eds. Actualidades en Gastroenterologia y Hepatologia 1. J.R. Prous Editores. Barcelona, 1986; pp. 59-76
- Heppell J., Farkouh E., Dubé S., Peloquin A., Morgan S., Bernard D. Toxic megacolon. An analysis of 70 cases. Dis. Col. Rec. 1986; 29: 789-792
- Herlinger H. The small bowel enema and the diagnosis of Crohn's disease. Radiol. Clin. Nor. Am. 1982; 20; 721-742
- Hodgson H.J.F. How many diseases comprise idiopathic inflammatory bowel disease?. En: Jarnerot G. ed. Inflammatory bowel disease. Raven Press. New York, 1987, pp. 147-152
- Hodgson H.J., Wand J.R., Isselbacher K.J. Decreased suppressor cell activity in inflammatory bowel disease. Clin. Exp. Immunol. 1978; 32: 451-458

- Holdstock G., Du Dubolay C.E., Smith C.L. Survey of the use of colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* 1984; 29: 731-734
- Houghton E.A.W., Naish J.M. Familial ulcerative colitis and regional ileitis. *Gastroenterologia* 1958; 89: 65-74
- Hutchinson D.C.S. Natural history of alpha-1 proteasa inhibitor deficiency. *Am. J. Med.* 1988; 84 (Supp. 6.A): 3-12
- Intenzo C.M., Desai A.G., Thakur M.L., Park C.H. Comparison of leucocytes labeled with Indium-111-2-Mecaptopyridine-N-oxide and Indium-111-oxine for abscess detection. *J. Nucl. Med.* 1987; 28: 438-441
- International classification of diseases. 9th revision. Clinical modifications. Vol 1. Ann Arbor, Michigan. 1980.
- Jalan K.N., Sircus W., Card W.I., Falconer C.W.A., Bruce J., Crean G.P., McManus J.P.A., Small W.P., Smith A.N. An experience of ulcerative colitis. I. Toxic dilatation in 55 cases. *Gastroenterology* 1969; 57: 68-82
- Jalan K.N., Prescott R.S., Sircus W. An experience of ulcerative colitis III. Long-term outcome. *Gastroenterology* 1970; 59: 598-609
- James S.P. Role of immunoregulatory mechanism in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. En: Jarnerot G. ed. *Inflammatory bowel disease*. Raven Press. New York, 1987, pp. 37-51
- Jensen K.B., Jarnum S., Koudahl G., Kristensen M. Serum orosomucoid in ulcerative colitis. Its relation to clinical activity, protein loss and turnover of albumin and IgG. *Scan. J. Gastroenterol.* 1976; 11: 177-183
- Jewell D.P., Baker K.L. Corticoesteroid and immunosuppresants. En: Jewell D.P., Ireland A. eds. *Topics in gastroenterology* Blacwell Scientific Publications. Oxford, 1986, pp. 175-183
- Jewell D.P. Neutrophils and macrophages in inflammatory bowel disease. En: Goebell H. ed. *Inflammatory bowel disease*. MTP Press Lmted. Lancaster (England) 1988: 248-252
- Jones J.H., Lennard-Jones J.E., Morson B.C., Chapman M., Sackin M.J., Sneath P.H.A., Spicer C.C., Card W.I. Numerical taxonomy and discriminant analysis to non-specific colitis. *Quart. J. Med.* 1973; 42: 725-732

Karbach U., Ewe K., Bodenstein H. Alpha-1 antitrypsin, a reliable endogenous marker for intestinal protein loss and its application in patients with crohn's disease.
Gut 1983; 24: 718-723

Karbach U., Ewe K., Dehos H. Antiinflammatory treatment and intestinal alpha-1 antitrypsin clearance in active Crohn's disease.
Dig. Dis. Sci. 1985; 30: 229-235

Kargnoff M.F., Brown R.J., Schanfield M.S. Association between Crohn's disease and immunoglobulins heavy chain (GM) allotypes
Gastroenterology 1983; 85: 1044-1047

Keighley M.R.B., Arabi Y., Dimock F., Burdon D.W., Allan R.N., Alexander-Williams J. Influence of inflammatory bowel disease on intestinal microflora.
Gut 1978; 19: 1034-1042

Kermouni M.S., Bocekine T., Illout G. Epidemiology of Crohn's disease in algiers.
Scan. J. Gastroenterol. 1989; 24 (Supp. 158): 65

Keshavarzian A., Price Y.E., Peters A.M., Lavender J.P., Wright N.A., Hodgson H.J.F. Specificity of Indium-111 granulocyte scanning and faecal excretion measurement in inflammatory bowel disease. An autoradiographic study.
Dig. Dis. Sci. 1985; 30: 1156-1160

Kingham J.G., Levison D.A., Bell J.A., Dawson A.M. Microscopic colitis. A cause of chronic watery diarrhoea.
Br. Med. J. 1982, 285: 1601-1604

Kissner J.B. Historical aspects of inflammatory bowel disease
J. Clin. Gastroenterol. 1988; 10: 286-297

Klasen E.C., Biemond I., Weterman I.T. Alpha-1 antitrypsin serum levels and phenotypes in Crohn's disease in The Netherlands.
Gut 1980; 21: 840-842

Kly P.A., Edin K., Domellof L. Observer variability in upper gastrointestinal fiber endoscopy.
Scan. J. Gastroenterol. 1985; 20: 462-465

Kyle J., Stark G. Fall in the incidence of Crohn's disease.
Gut 1980; 31: 340-343

Lanfranchi G.A., Michelini A., Brignola C., Campieri M., Cortini C., Marzio L. Uno studio epidemiologico sulle malattie infiammatorie intestinali nella provincia di Bologna.
G. Clin. Med. 1976; 57: 235-245

Laue A., Heinken U., Schulz-Heinken D., Hundeshagen H. Leucocyte scanning: Preparation and labelling of leucocytes with 111-Indium oxine and its clinical application. Eur. J. Nucl. Med. 1984; 9: 17-22

Leddin D.J., Paterson W.G., da Costa L.R., Dinda P.K., Depew W.T., Markotich J., McKaigney J.P., Groll A., Beck I.T. Indium-111 labeled autologous leucocyte imaging and fecal excretion. Dig. Dis. Sci. 1987; 32: 377-387

Lennard-Jones J.E. Regional enteritis (Crohn's disease). Definition and diagnosis. Skandia International Symposia: regional enteritis. Stockholm, 1970: 108-109 (Modificado en Rotterdam International Symposia, 1988. No publicado)

Lennard-Jones J.E., Morson B.C., Ritcher J.K., Williams C.B. Cancer surveillance in colitis ulcerosa. Experience over 15 years. Lancet 1983; 2: 149-152

Lennard-Jones J.E. Immunosuppressive and corticoesteroid therapy. Scan. J. Gastroenterol. 1989; 24 (Supp. 158): 47

Lesko S.M., Kauffman D.W., Rosenberg L., Helmrich S., Miller D., Stolley P., Shapiro S. Evidence for an increased risk of Crohn's disease in oral contraceptive users. Gastroenterology 1985; 89: 1046-1049

Lipsky J.J., Berninger R.W., Hyman L.R., Talamo R.C. Presence of alpha-1-antitrypsin on mitogen stimulated human lymphocytes. J. Immunol. 1979; 122: 24-26

Lloyd-Still J.D., Green O.C. A clinical scoring sistem for chronic inflamatory bowel disease in children. Dig. Dis. Sci. 1979; 24: 620-624

Lobo A.J., Foster P.N., Sobala G.M., Axon A.T.R. Crohn's disease in married couples (letter). Lancet 1988; 1: 704-705

Lockart-Mummery H.E., Morson B.C. Crohn's disease (regional enteritis) of the large intestine and its distinction from ulcerative colitis. Gut 1960; 1: 87-105

Lockart-Mummery J.P. Discussion on ulcerative colitis. Proc. R. Soc. Med. (Medical section) 1909; 2: 92 (Citado por Hawkins C. Historical review. En: Allan R.N., Keyhley M.R.B., Alexander-Williams J., Hawkins C. eds. Inflammatory bowel disease. Churchill Livingstone. London, 1983, pp. 1-7

- Lorenz-Meyer H., Malchow H., Miller B., Stock H., Brands J.H. European cooperative Crohn's disease study (ECCDS): Colonoscopy. *Digestion* 1985; 31: 109-119
- Lux G., Frugmorgen P., Phillips J., Zeus J. Diagnosis of inflammatory disease of the colon. Comparative endoscopic and roentgenologic examinations. *Endoscopy* 1978; 10: 279-284
- Malatjalian D.A. Pathology of inflammatory bowel disease in colorrectal mucosal biopsies. *Dig. Dis. Sci.* 1987; 32 Supp.: 5-15
- Maratka Z. Crohn's disease activity indices. Need for distinguishing activity for severity. *Hepatogastroenterol.* 1981; 28: 187-188
- Marcus C.S., Stabin M.G., Watson E.E., Kaperus J.H. Contribution of contaminant indium-114m/indium-114 to indium blood dosimetry. *J. Nucl. Med.* 1985; 26: 1091-1093
- Marshak R.H., Linder A.E. Roentgen features of Crohn's disease. En: Brooke B.N. ed. *Clinics in gastroenterology: Crohn's disease.* W.B. Saunders, London. 1972 pp. 411-432
- Martin W.R., Gurevich N., Goris M.L., McDougall I.R. Detection of occult abscesses with 111-In labelled leucocyte. *A.J.R.* 1979; 133: 123-125
- Martinez G., Fernandez Y., Rodrigo Saez L., Martinez E. Estudio epidemiológico de la enfermedad de Crohn en la región asturiana. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.* 1983; 63: 534-541
- Mary J.Y., Modigliani R. Development and validation of a Crohn's disease endoscopic index: A prospective multicentre study. *Gut* 1989; 30: 983-989
- Mayberry J.F. Crohn's disease in developing countries. *Ital. J. Gastroenterol.* 1980; 12: 324-326
- Mayberry J.F., Rhodes J., Newcombe R.G. Familiar prevalence of inflammatory bowel disease in relatives of patients with Crohn's disease. *Br. Med. J.* 1980; 1: 84-86
- Mayberry J.F., Newcombe R.G. Are nurses at an increased risk of developing inflammatory bowel disease? *Digestion* 1981; 22: 150-154
- Mayberry J.F., Rhodes J. Epidemiological aspects of Crohn's disease: A review of the literature. *Gut* 1984; 25: 886-899

Mayberry J.F. Some aspects of the epidemiology of ulcerative colitis.
Gut 1985; 26: 968-974

Mayberry J.F., Ballantyne K.C., Hardcastle J.D., Mangham C., Pye G. Epidemiological study of asymptomatic inflammatory bowel disease: The identification of cases during a screening program for colorectal cancer.
Gut 1989; 30: 481-483

McAfee J.G., Subramanian G., Gagne G. Technique of leucocytes harvesting and labelling: Problems and perspectives.
Semin. Nucl. Med. 1984; 24: 83-106

McAfee J.G., Samin A. 111-Indium labelled leucocytes: A review of problems in image interpretation.
Radiology 1985; 155: 221-229

McClure H.M., Chicdini R.J., Anderson D.C., Swenson R.B., Thayer W.R., Coutu J.A. Mycobacterium paratuberculosis infection in a colony of stump-tail macaques.
J. Infect. Dis. 1987; 155: 1011-1019

McConnell R.B. Inflammatory bowel disease; Newer views of genetic influences.
En: Berck J.E. ed. Developments in digestive disease. Vol. 3. Lea and Febiger. Philadelphia, 1980 pp. 129-137

McDermott R.P., Nash G.J., Bertovich M.J., Mohrman R.F., Kodner I.J., Delacroix D.L., Vaerman J.P. Altered patterns of secretion of monomeric IgA and IgA subclass I by intestinal mononuclear cells in inflammatory bowel disease.
Gastroenterology 1986; 91: 379-385

Mega T., Lujan E., Yoshida A. Studies of the oligosaccharides chains of human alpha-1 protease inhibitor.
J. Biol. Chem. 1980; 255: 4053-4058

Mekhgian H.S., Switz D.M., Melnyk C.S., Rankin G.B., Brooks R.K. Clinical features and natural history of Crohn's disease.
Gastroenterology 1979; 77: 898-906

Mendeloff A.I. Epidemiologic aspects of inflammatory bowel disease.
In: Berk ed. Gastroenterology 4th ed. Saunders Company, Philadelphia 1985: 2127-2136

Meyers S., Wolke A., Field S.P., Fewer E.J., Johnson J.W., Janowitz H.D. Faecal alpha-1 antitrypsin measurement: An indicator of Crohn's disease activity.
Gastroenterology 1985; 89: 13-18

- Meyers S., Lichtiger S., Fewer E.J., Lahman E.A., Janowitz H.D. Fecal alpha-1 antitrypsin as a measure of Crohn's disease activity.
J. Clin. Gastroenterol. 1988; 10: 491-497
- Minuk G.Y., Lefreniere R. Interleukin-1 and interleukin-2 in chronic type B hepatitis.
Gastroenterology 1988; 94: 1094-1096
- Mitchell D.N., Rees R.J. Agent transmissible for Crohn's disease tissue.
Lancet 1970; 2: 168-171
- Modigliani R., Mary J.Y. Reproducibility of colonoscopic findings in Crohn's disease: A prospective multicentric study of interobserver variations.
Dig. Dis. Sci. 1987; 32: 1370-1379
- Modigliani R., Mary J.Y., Simon J.F., Cortot A., Soule J.C., Gendre J.P., Rene E. Clinical, biological and endoscopic picture of attacks of Crohn's disease: evolution on prednisolone.
Gut. En prensa
- Monk M., Mendeloff A.I., Siegel C.I., Lilienfield A. An epidemiological study of ulcerative colitis and regional enteritis among adults in Baltimore. I. Hospital incidence and prevalence 1960-1963.
Gastroenterology 1967; 53: 198-210
- Morgagni G.B. De Sedibus et Causis Morborum. London, Millar and Cadwell, 1769. Facsimil of the 1769 edition. New York, Hafner 1960
- Morgan K.L. Johne's and Crohn's. Chronic inflammatory bowel diseases of infectious aetiology?
Lancet 1987; 1: 1017-1019
- Morichau-Beauchant M., Maluchansky C., Dofing J.L., Yver L., Morichau-Beauchant J. Enterite regionale chez des jumeaux homozygotes.
Gastroenterol. Clin. Biol. 1977; 1: 783-788
- Morris T., Rhodes J. Incidence of ulcerative colitis in the Cardiff region. 1968-1977
Gut 1984; 25: 846-848
- Morson B.C. Pathology of Crohn's disease.
In: Brooke B.N. ed. Clinics in gastroenterology: Crohn's disease. W.B. Saunders. London, 1972, pp. 411-432

- Mortensen R.F., Osmand A.P., Gewurz H. Effects of C-reactive protein on the lymphoid system. Binding to thymus dependent lymphocytes and alteration of their functions. *J. Exp. Med.* 1975; 141: 821-839
- Morton R.F., Hebel J.R. *Bioestadística y epidemiología*. 2ª ed. Interamericana. McGraw Hill. Madrid, 1988.
- Mountford P.J., Coakley A.J. Excretion of radioactivity in breast milk after an Indium-111 leucyte scan. *J. Nucl. Med.* 1985; 26: 1096
- Mulder C.J., Tytgart G.N.J., Weterman I.T., Dekker W., Block P., Schrijver M., Heide H. Double-blind comparison of slow-release 5-aminosalicylate and sulfasalazine in remission maintenance in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988; 95: 1449-1453
- Myers B.D., Ross J., Newton L., Luetscher S., Perlroth M. Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N. Eng. J. Med.* 1984; 311: 699-705
- Myren J., Bouchier I.A.D., Watkinson G., de Dombal F.T. Inflammatory bowel disease. An OMGE survey. *Scan. J. Gastroenterol.* 1979; 14 (Supp. 56): 1-27
- Myren J., Bouchier I.A.D., Watkinson G., Softley A., Clamp S.E., De Dombal F.T. The OMGE multinational inflammatory bowel disease survey 1976-1982. A further report on 2.657 cases. *Scan. J. Gastroenterol.* 1984; 19 (Supp. 95): 1-27
- Navab F., Boyd C.M., Diner W.C., Subramani R., Chan C. Early and delayed Indium-111 leucocyte imaging in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1987; 93: 829-834
- Navarro D.A., Weber P.M., Kang I.Y., Dos Remedios L.V., Jasko I.A., Sawicki J.E. Indium-111 leucocyte imaging in appendicitis. *A.J.R.* 1987; 148: 733-736
- Nebdal J., Maratka Z. Ulcerative proctocolitis in Czechoslovakia. *Am. J. Proctol.* 1968; 19: 106-114
- Niv Y., Bat L., Ron E., Theodor E. Change in the extent of colonic involvement in ulcerative colitis. A colonoscopy study. *Am. J. Gastroenterol.* 1987; 82: 1046-1051
- Nolan D.J. Barium examination of the small intestine. *Gut* 1981; 22: 682-694
- Nordenwall B., Broston O., Barglund M., Morsen U., Nordenstrom J., Sorstad J., Hellers G. Incidence of ulcerative colitis in Stockholm county. 1955-1979. *Scan. J. Gastroenterol.* 1985; 20: 783-790

- O'Donoghue D.P., Dawson A.M., Powell-Tuck J., Bown R.L., Lennard-Jones J.E. Double-blind withdrawal trial of azathioprine as maintenance treatment for Crohn's disease. *Lancet* 1978; 2: 955-957
- Odes H.S., Kraviec J., Wetzman S. Prevalence of Crohn's disease in Israel. *N. Eng. J. Med.* 1982; 306: 750-751
- Okimura Y., Kudo J., Ikuta T., Kurokawa S., Ishibashi H., Okubo H. Influence of acute-phase proteins on the activity of natural killer cells. *Inflammation* 1985; 9: 211-219
- Pajares J.M., Rodriguez S., Maté J. Prevalencia de la enfermedad de Crohn en la zona central de España (ambas Castillas, la Mancha, Cantabria y Rioja): Estudio epidemiológico cooperativo de la Asociación Castellana de Aparato Digestivo (ACAD). *rev. Esp. Enf. Ap. Digest.* 1987; 71: 313-317
- Park R.H.R., McKillop J.H., Duncan A., McKenzie J.F., Russell R.I. Can ¹¹¹indium autologous mixed leucocyte scanning accurately assess disease extent and activity in Crohn's disease. *Gut* 1988; 29: 821-825
- Penny W.J., Penny E., Mayberry J.F., Rhodes J. Mormons, smoking and ulcerative colitis. *Lancet* 1983; 2: 1315
- Pepys M.B. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981; 1: 653-656
- Pepys M.B., Baltz M.L. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv. Immunol.* 1983; 34: 141-212
- Pera A., Bellando P., Caldera D., Ponti U., Astegiano M., Barletti C., David E., Arrigoni A., Rocco G., Verme G. Colonoscopy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1987; 92: 181-185
- Perlmuter D.H., Dinarello C.A., Punsal P.I. Cachectin/ tumor necrosis factor regulates hepatic acute-phase genes expression. *J. Clin. Invest.* 1986; 78: 1349-1354
- Peters A.M., Saverymuttu S.H., Dampure H.J., Osman S., Lavender J.P., Chadwick V.S., Hosgson H.J., Granulocyte kinetics: Isolation and labelling in plasma abolishes lung sequestration. *Clin. Sci.* 1982; 62: 69

- Peters T., Fleisher B., Fleisher S. The biosynthesis of rat serum albumin. IV. Apparent passage of albumin through the Golgi apparatus during secretion.
J. Biol. Chem. 1971; 246: 240-244
- Pinchbeck B.R., Kirdeikis J., Thompson A.B.R. Inflammatory bowel disease in Northern Alberta. An epidemiological study.
J. Clin. Gastroenterol. 1988; 10: 505-515
- Powell-Tuck J., Lennard-Jones J.E., May C.S., Wilson C.G., Patterson J.W. Plasma prednisolone levels after administration of prednisone-21-phosphate as a retention enema in colitis.
Br. Med. J. 1976; 1: 193-195
- Powell-Tuck J., Brown R.L., Lennard-Jones J.E. A comparison of oral prednisolone given as simple or multiple daily doses for active proctocolitis.
Scan. J. Gastroenterol. 1978; 13: 833-837
- Powell-Tuck J., Day D.W., Buckell N.A., Wadsworth J., Lennard-Jones J.E. Correlation between defined sigmoidoscopic appearances and other measures of disease activity in ulcerative colitis.
Dig. Dis. Sci. 1982; 27: 533-537
- Prantera C., Levenstein S., Andreoli A., Kohn A., Luzi C., Juncio G. Assessing disease activity in Crohn's disease: A comparison of two indices (Is Best best?).
Ital. J. Gastroenterol. 1982; 14: 152-155
- Prantera C., Luzi C., Olivotto P., Levenstein S., Cesio P., Fanucci A. Relationship between clinical and laboratory parameters and length of lesion in Crohn's disease of small bowel.
Dig. Dis. Sci. 1984; 29: 1093-1097
- Prantera C., Danoli M., Lorenzetti R., Fallone F., Marcheggiano A., Lannoni C., Mariotti S. Clinical and laboratory indicators of extent of ulcerative colitis.
J. Clin Gastroenterol. 1988; 10: 41-45
- Present D.H., Korelitz B.I., Wish B.I., Glass L.J., Sachar D.B., Pasternack B.J. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine: A long-term randomized, double-blind study.
N. Eng. J. Med. 1980; 302: 981-987
- Price A.B. Overlap in the spectrum of non-specific inflammatory bowel disease, "colitis indeterminate".
J. Clin. Pathol. 1978; 31: 567-577
- Puleo A., Cappello M., Oliva L., cottone M. Predicting relapse in asymptomatic Crohn's disease patients.
Gastroenterology 1988; 94: 558

- Quintana C., Diaz F., Croxatto H., Montero E. Crohn's disease in a Chilean university hospital. *Gastroenterology* 1978; 74: 1141
- Rabinowitz Y. Separation of lymphocytes, polymorphonuclears leucocytes on glass columns including tissue culture observation. *Blood* 1964; 23: 811-827
- Raedler A., Fraenkel S., Klose G., Seyfarth K., Thiele H.G. Involvement of the immune system in the pathogenesis of Crohn's disease: Expression of the T9 antigen on peripheral immunocytes correlates with the severity of the disease. *Gastroenterology* 1985; 88: 978-983
- Raptopoulos U., Doherty P.W., Gross T.P., King M.R., Johnson K., Ganz N.M. Acute osteomyelitis. Advantage of white cells scan in early detection. *A.J.R.* 1982; 139: 1077-1082
- Rhodes J., Cockel R., Allan R.N., Hauker P.C., Dawson J., Elias E. Colonic Crohn's disease and use of oral contraception. *Br. Med. J.* 1984; 288: 595-596
- Riley S.A., Mani V., Goodman M.J., Herd M.E., Dutt S., Turnberg L.A. Comparison of delayed-release 5-aminosalicylic acid (mesalazine) and sulphasalazine as maintenance treatment for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1383-1389
- Rothschild M.A., Oratz M., Schreiber S.S. Serum albumin. *Hepatology* 1988; 8: 385-401
- Rubenstein J.B., Swayne L.C. Detection of clinically unsuspected pyometrum with Indium-111 leucocyte scintigraphy. *Clin. Nucl. Med.* 1984; 9: 284
- Ruiz-Ochoa V. Estudio epidemiológico en la enfermedad de Crohn en Galicia en el periodo de 1976 a 1983. *Rev. Esp. Enf. Ap. Digest.* 1984; 66: 273-279
- Ruiz-Ochoa V., Potel J. Crohn's disease in Galicia, Spain. 1968-1982. *Front. Gastrointest. Res.* 1986; 53: 94-101
- Rutgeers P., Geboer K., Vantrappen G., Kerremans R., Coengrachts J.L., Coremans G. Natural history of recurrent Crohn's disease at the ileocolic anastomosis after curative surgery. *Gut* 1984; 25: 665-672
- Sachar D.B., Smith H., Chan S. Erythrocytic sedimentation rate as a measure of clinical activity in inflammatory bowel disease. *J. Clin. Gastroenterol.* 1986; 8: 647-650

Sandberg-Gertzen H., Järnerot G., Kraaz W. Azodisal sodium in the treatment of ulcerative colitis. A study of tolerance and relapse-prevention properties. *Gastroenterology* 1986; 90: 1024-1030

Saverymuttu S.H., Peters A.M., Hodgson H.J.F., Chadwick V.S., Lavender J.P. Indium-111 autologous leucocyte scanning. Comparison with radiology for imaging the colon in inflammatory bowel disease. *Br. Med. J.* 1982; 285: 255-257

Saverymuttu S.H., Peters A.M., Lavender J.P., Hodgson H.J., Chadwick V.S. 111-Indium autologous leucocytes in inflammatory bowel disease. *Gut* 1983a; 24: 293-299

Saverymuttu S.H., Peters A.M., Lavender J.P., Pepys M.B., Hodgson H.J.F., Chadwick V.S. Quantitative fecal indium-111 labeled leucocyte excretion in the assessment of disease in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1983b; 85: 1333-1339

Saverimuttu S.H., Pepys M.B., Chadwick V.S., Hodgson H.J.F., Different acute response in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 1984; 25: 1166

Saverymuttu S.H., Peters A.M., Crofton M.E., Rees H., Lavender J.P., Hodgson H.J.F., Chadwick V.S. 111-Indium autologous granulocytes in the detection of inflammatory bowel disease. *Gut* 1985a; 26: 955-960

Saverymuttu S.H., Peters A.M., Lavender J.P., Chadwick V.S., Hodgson H.J.F. In vivo assessment of granulocyte migration to diseased bowel in Crohn's disease. *Gut* 1985b; 26: 378-383

Saverymuttu S.H. Clinical remission in Crohn's disease assessment using faecal 111-Indium granulocyte excretion. *Digestion* 1986; 33: 74-79

Saverymuttu S.H., Camilleri M., Rees H., Lavender J.P., Hodgson H.J.F., Chadwick V.S. Indium-111 granulocytes scanning in the assessment of disease extent and disease activity in inflammatory bowel disease. A comparison with colonoscopy, histology and faecal Indium-111 granulocyte excretion. *Gastroenterology* 1986a; 90: 1121-1128

Saverymuttu S.H., Hodgson H.J.F., Chadwick V.S., Pepys M.B. Differing acute phase responses in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 1986b; 27: 809-813

- Schauwecker D.S., Burt R.W., Park H.M., Mock B.H., Tobolsky M.M., Yu P., Wellman H.N. Comparison of purified Indium-111 granulocytes and Indium-111 mixed leucocytes for imaging of infections.
J. Nucl. Med. 1988; 29: 23-25
- Schell-Frederick E., Fruhling J., Wander-Auwera P., Van Laethem Y., Klasterky J. 111-Indium oxine labelled leucocytes in the diagnosis of localized infection in patients with neoplastic disease.
Cancer 1984; 54: 817-824
- Schultze H.E., Heide K., Haupt H. Alpha-1 antitrypsin aus human serum.
Klin. Wochenschr 1962; 40: 427-429 (Citado por Hutchinson D.C.S. Natural history of alpha-1 proteasa inhibitor deficiency.
Am. J. Med. 1988; 84 (Supp. 6.A): 3-12)
- Segal A.W., Thakur M.L., Arnot R.N., Lavender J.P. Indium-111 labelled leucocytes for localisation of abscesses.
Lancet 1976; 2: 1056-1058
- Segal A.W., Ensell J., Munro J.m., Sarner M. Indium-111 targeted leucocytes in the diagnosis of inflamatory bowel disease.
Lancet 1981; 2: 230-232
- Segal I. Ulcerative colitis in a developing country of Africa. The Baragwanath experience of a 48 patients.
Scan. J. Gastroenterol. 1989; 24 (Supp. 158): 7
- Selby W.S., Janossy G., Mason D.Y., Jewell D.P. Expression of HLA-DR antigens by colonic epithelium in inflamatory bowel disease.
Clin. Exp. Immunol. 1983; 53: 614-618
- Selby W.S., Jewell D.P. T-lymphocyte subsets in inflamatory bowel disease.
Gut 1983, 24: 99-105
- Selby W.S., Janossi G., Bofill M., Jewell D.P. Intestinal lymphocyte subpopulations in inflamatory bowel disease: an analysis by imunohistological and cell isolation techniques.
Gut 1984; 25: 32-40
- Sfakianakis G.N., Al-Sheikh W., Heal A., Rodman C., Zeppa R., Serafin a. Comparisons of scintigraphy with Indium-111 leucocyte and galium-67 in the diagnosis of occult sepsis.
J. Nucl. Med. 1982; 23: 618-626
- Shine B., de Beer F.C, Pepys M.B. Solid phase radioimmuneassay for C-reactive protein.
Clin. Chem. Act. 1981; 117: 13-23

Shivananda S.H., Hordijk M.L., Peña A.S., Mayberry J.F. Inflammatory bowel disease. One condition or two? Digestion 1987a; 38: 187-192

Shivananda S.H., Peña A.S., Mayberry J.F., Ruitenberg E.J., Hoedemaeker P.J. Epidemiology of proctocolitis in the regio of Leiden. The Netherlands. Scan. J. Gastroenterol. 1987b; 22: 993-1002

Shivananda S.H., Peña A.S., Weterman I.T., Mayberry J.F., Ruitenberg E.J., Hoedemaeker P.J. Epidemiology of Crohn's disease in regio Leiden. The Netherlands. Gastroenterology 1987c; 93: 966-974

Signore A., Sensi M., Pozzilli C., Negri M., Lenzi G.L., Pozzilli P. Effect of unlabelled indium oxine and indium tropolone on the function of isolated human lymphocytes. J. Nucl. Med. 1985; 26: 612-615

Simpkins K.C. The radiology of inflammatory bowel disease. En: De Lombal F.T. ed. Inflammatory bowel disease. Oxford Medical Publisher. Oxford, 1986, pp. 111-134

Singleton J.W. Clinical activity assesment in inflammatory bowel disease. Dig. Dis. Sci. 1987; 32 Supp.:42s-45s

Slaton G.D., Navab F., Boyd C.M., Diner W.C., Texter E.C. Role of delayed Indium-111 labelled leucocyte scan in the management of Crohn's disease. Am. J. Gastroenterol. 1985; 80: 790-795

Sommerville K.W., Logan R.F.A., Edmond M., Langman M.J. Smoking and Crohn's disease. Br. Med. J. 1984; 289: 954-956

Stein D.T., Gray G.M., Gregory P.B., Anderson M., Goodwin D.A., McDougall I.R. Location and activity of ulcerative and Crohn's colitis by Indium-111 leucocyte scan. Gastroenterology 1983; 84: 388-394

Steinmetz K.D., Kohl S., Richie E.R. Separation of cytotoxic leucyte populations of human parpheral blood and colostrum on PVP-silica (Percoll) density gradient. J. Immunol. Meth. 1981; 42: 157-170

Stonnington C.M., Phillips S.F., Melton III l.J., Zinsmeister A.R. Chronic ulcerative colitis: Incidence and prevalence in a community. Gut 1987; 28: 402-409

Strickland R.G., Husby G., Black W.C., Williams R.G.Jr.
Peripheral blood and intestinal lymphocytes subpopulations
in Crohn's disease.
Gut 1975; 16: 847-853

Summers R.W., Switz D.M., Sessions J.T., Becketl J.M., Best W.R.,
Kern F., Singleton J.W. National Cooperative Crohn's Disease
Study: Results of drug treatment.
Gastroenterology 1979; 77: 847-869

Surgeon General (Union Army): Medical and surgical history of the
rebellion, USA. Circular No. 6, 1865, p 139 (referida por Crohn
B.B. An historic note on ulcerative colitis. Gastroenterology
1962; 42: 366)

Svart N. Sulfasalazine: II. Some notes on the discovery and
development of salazopyrin.
Am. J. Gastroenterol. 1988; 83: 497-503

Talstad I., Rootwelt K., Gjone E. Thrombocytosis in ulcerative
colitis and Crohn's disease.
Scan. J. Gastroenterol. 1973; 8: 135-138

Talstad I. Protection of blood cells by plasma protein.
Act. Med. Scan. 1971; 180: 145-148

Tasman-Jones C., Eason R., Lee J.P. Inflammatory bowel disease.
Ethnic variations in Auckland. New Zealand.
Scand. J. Gastroenterol. 1982; 17 (Supp. 78): 350

Tedesco F.J., Volpicelli N.A., More F.J. Estrogen and
progesterone associated colitis: a disorder with clinical and
endoscopic features mimicing Crohn's colitis.
Gastrointest. Endosc. 1982; 28: 247-249

Thakur M.L., Coleman R.E., Mayhal C.G., Welch M.J. Preparation
and evaluation of 111-In labelled leucocytes as an abscess
imaging agent in dogs.
Radiology 1976; 119: 731-732

Thakur M.L., Coleman R.E., Mayhal C.G., Welch M.J. Indium-111
labelled leucocytes for the localization of abscess: Preparation,
analysis, tissue distribution and comparison with gallium-67
citrate in dogs.
J. Lab. Clin. Med. 1977a; 89: 217-228

Thakur M.L., Lavender J.P., Arnot R.N., Silvested L., Segal A.W.
Indium-111 labelled autologous leucocytes in man.
J. Nucl. Med. 1977b; 18: 1012-1019

Thakur M.L. Cell labelling: Achievements, challenges and
prospects.
J. Nucl. Med. 1981; 22: 1011-1014

- Thakur M.L., Seifert C.L., Madsen M.T., McKenney S.M., Desai A.G., Park C.H. Neutrophil labelling: Problems and pitfalls. *Semin. Nucl. Med.* 1984; 14: 107-117
- Thakur M.L., McKenney S.L., Park C.H. Evaluation of Indium-111-2-Mercaptopyridine-N-Oxide for labelling leucocytes in plasma: A kit preparation. *J. Nucl. Med.* 1985; 26: 518-523
- Thayer W.R. Executive summary of de AGA-NFIC sponsored workshop on infectious agents in inflammatory bowel disease. *Dig. Dis. Sci.* 1979; 24: 781-784
- Thorton J.R., Emmett P.M., Heaton K.W. Smoking, sugar and inflammatory bowel disease. *Br. Med. J.* 1985; 290: 1786-1787
- Tillet W.S., Francis T. serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fractions of pneumococcos. *J. Exp. Med.* 1930; 52: 561-571 (Citada por Pepys M.B. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981; 1: 653-656)
- Truelove S.C., Witts L.J. Cortisone in ulcerative colitis. Final reports on a therapeutic trial. *Br. Med. J.* 1955; 2: 1041-1048
- Tysk C., Lindberg E., Jarnerot G., Floderus-Myrned B. Inflammatory bowel disease in monozygotic and dizygotic twins. *Gut* 1988; 29: 990-996
- Tytgat G.N.J., Van Olffen G.H. Role of ileocolonoscopy in diagnosis and follow-up at inflamatory bowel disease. *Act. Endosc.* 1983; 13: 245-252
- Van Hees P.A.M., van Elteren P.H., van Lier H.J.J., van Tongeren J.H.H. An index of inflammatory activity in patients with Crchn's disease. *Gut* 1980; 21: 279-286
- Van Hogenzand R.A., Van Hees P.A.M., Zwanenburg B., Van Rosum J.M., Van Tongeren J.H. Disposition of disodium azodisalicylate in healthy subjects. *Gastroenterology* 1985; 88: 717-722
- Van Tongeren J.H.M., Eekhout A.L. Criteria to asses the severity of Crohn's disease and the effect of treatment. In: Weterman I.T., Peña A.S., Booth C.C. eds. *Management of Crohn's disease. Proceedings of the workshop on Crohn's disease, Leiden. October, 1975. Elsevier. Amsterdam, 1976: 153-158*
- Vanotti A. The role of the reticulo-endothelial system in iron metabolism. In: Halpern B.N. ed. *Physiopathology of the reticulo-endothelial system. Blackwell Scientific Publications. Oxford 1957: 172-187*

- Verspaget H.W., Peña A.S., Weterman I.T., Lamers C.B.H.W. Diminished neutrophil function in Crohn's disease and ulcerative colitis identified by decreased oxidative metabolism and low superoxide dismutase content. *Gut* 1988; 29: 223-228
- Vilardell F. Ulcerative colitis in Spain. In: De Dombal F.T., Myren J., Bouchier I.A.D., Watkinson G. eds. *Inflammatory bowel disease*. Oxford University Press. Oxford, 1986 pp. 389-390
- Walvoorth H.C., Peña A.S. Crohn's disease: Entity and aetiopathogenic concepts. *J. Clin. Nutr. Gastroenterol.* 1987; 2: 194-200
- Weeke B., Jarnum B. Serum concentration of 19 serum proteins in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gut* 1971; 12: 297-302
- Weiblen B.J., Forstrom L., McCullough. Studies of the kinetics of indium-111 labelled granulocytes. *J. Lab. Clin. Med.* 1979; 94: 246-255
- Wensinck F., Van der Merwe J.P., Mayberry J.F. An international study of agglutinins to eubacterias, peptostreptococcus and coprococcus species in Crohn's disease, ulcerative colitis and control subjects. *Digestion* 1983; 27: 63-69
- Weterman I.T., Peña A.S. Familiar incidence of Crohn's disease in the Netherlands and a review of the literature. *Gastroenterology* 1984; 86: 449-452
- Weterman I.T., Peña A.S. Prevalence of Crohn's disease in first degree relative of patients with Crohn's disease. *Front. Gastrointest. Res.* 1986; 11: 27-34
- Whelby M.S., Suttle G.E., Ford K.T.III. Intestinal absorption of hemoglobin iron. *Gastroenterology* 1970; 58: 647-654
- Whorwell P.J., Isaacson P. Toxic dilatation of colon in Crohn's disease. *Lancet* 1981; 2: 1334-1337
- Wicher J.T., Chambers R.E., Higginson J., Nashef L., Higgins P.G. Acute phase response of serum amyloid A protein and C-reactive protein to the common cold and influenza. *J. Clin. Pathol.* 1985; 38: 312-316
- Wilkinson P.C. Physiology of granulocyte locomotion and its relation to defect of chemotaxis. A review. *J. R. Soc. Med.* 1979; 72: 606-611

Wright J.P., Frogga H.J., O'Keefe E.A., Ackerman S., Watermeyer S., Louw J., Adams G., Girdwood A.H., Burns D.G., Marks I.N. The epidemiology of inflammatory bowel disease in Cape Town, 1980-1984. South Afr. Med. J. 1986; 70: 10-15

Wright J.P., Alp M.N., Young G.O., Tigler-Wibrandi . Predictors of acute relapses of Crohn's disease. Dig. Dis. Sci. 1987; 32: 164-170

Yardley J.H., Hamilton S.R. Focal non-specific inflammations in Crohn's disease. En: Peña A.S., Weterman I.T., Booth C.C., Strobel W eds. Recent advances in Crohn's disease. Martinus Nijhoff. The Hague, 1981. pp. 62-66

Ybern A., Martin-Comin J., Giné J.J., Casanovas T., Villa R., Gassull M.A. 111-Indium oxine labelled autologous leucocytes in inflammatory bowel disease: New scintigraphic activity index. Eur. J. Nucl. Med. 1986; 11: 341-344

Yoshimura H.H., Graham D.Y., Estes M.K., Merkal R.S. Investigation of association of mycobacterium with inflammatory bowel disease by nucleic acid hybridization. J. Clin. Microb. 1987; 25: 45-51

Zakhired B., Thakur M.L., Malech H.L., Cohen M.S., Gotlschalk A., Root R. Indium-111 labelled human polymorphonuclear leucocytes: Viability, random migration chemotaxis, bactericidal capacity and ultrastructure. J. Nucl. Med. 1979; 20: 741-747

A G R A D E C I M I E N T O S

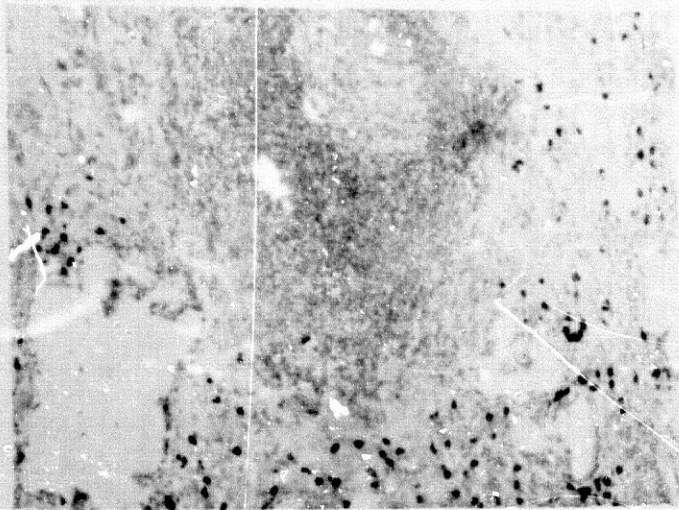
- * En primer lugar quisiera tener un reconocimiento especial para el Dr. D. Miguel Rodrigo Moreno, verdadero impulsor de esta tesis. Sin su ayuda y consejos no hubiese sido posible su realización.
- * Al Dr. D. Jose Rico Irlles por la dirección y dedicación a este trabajo.
- * A todos los componentes del Servicio de Aparato Digestivo de la C.S. Virgen de las Nieves, tanto médicos como de los demas estamentos, les agradezco su colaboración y ayuda en la recogida de los datos.
- * Esta tesis no se hubiese podido realizar sin la colaboración del Servicio de Medicina Nuclear, especialmente gracias a la paciencia y trabajo del Dr. J.L. Alarcon Morente y a la dirección del Dr. Martos Villalobos.
- * Han colaborado en el estudio epidemiológico: Dr. Salmerón Escobar y Caballero Plasencia del Hospital Clínico Universitario; Dr. J. Perez Martinez del Hospital de Motril; Dr. J. García García del Hospital de Baza y Dr. F. Pechuan del Hospital Militar.
- * A todos los pacientes que han colaborado en este trabajo sabiendo de las molestias que se les iba a ocasionar y que me dieron su tiempo y a veces su amistad.
- * Finalmente un agradecimiento muy especial al Dr. A.S. Peña de la Universidad de Leiden (Holanda) por la amistad que me demostró en el tiempo que pasé en su departamento y su ayuda para comprender y apasionarme en este tema.

F E D E E R R A T A S

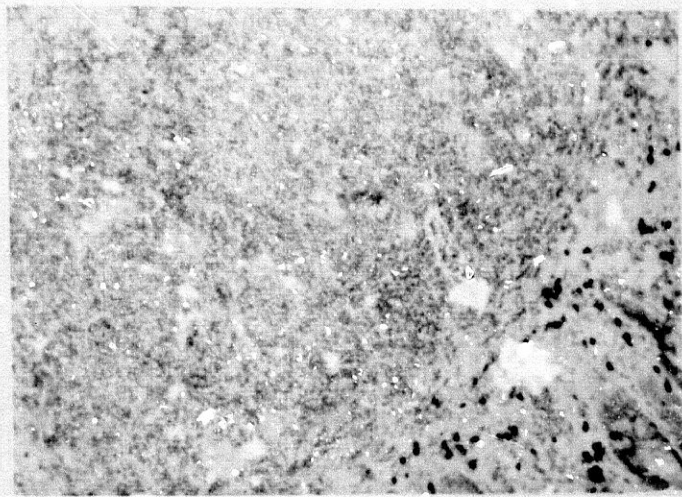
En el indice, después de conclusiones, debe de ir tablas pagina 101, figuras pagina 119.

LAMINA 1

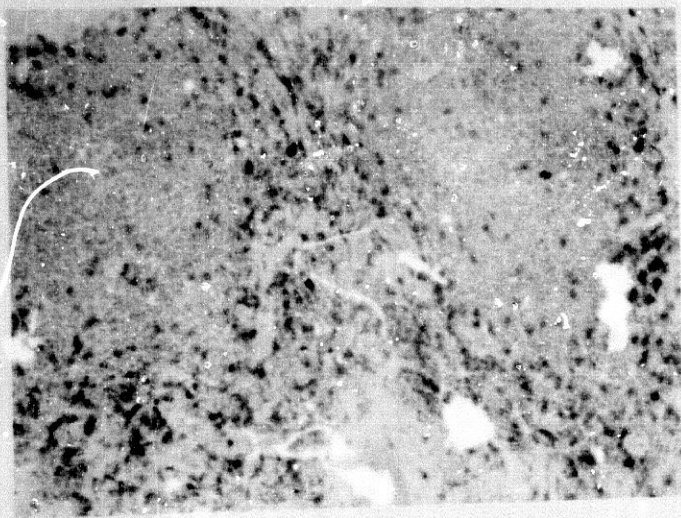
Técnica de inmunoperoxidasa



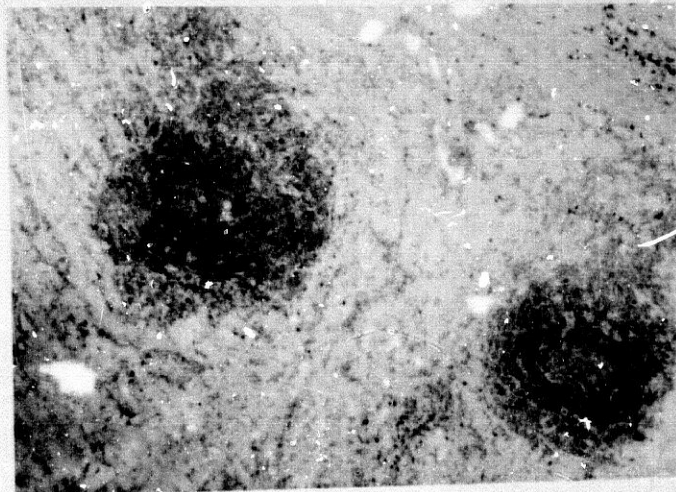
A/ Anticuerpos anti CD 45.
Panleucocitaria



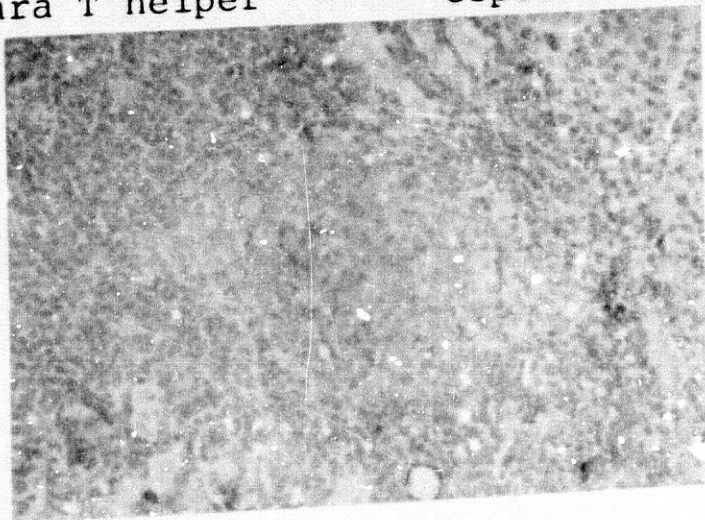
B/ Anticuerpos anti CD 3
específico para linfocitos T



C/ Anticuerpos anti CD 4
específico para T helper



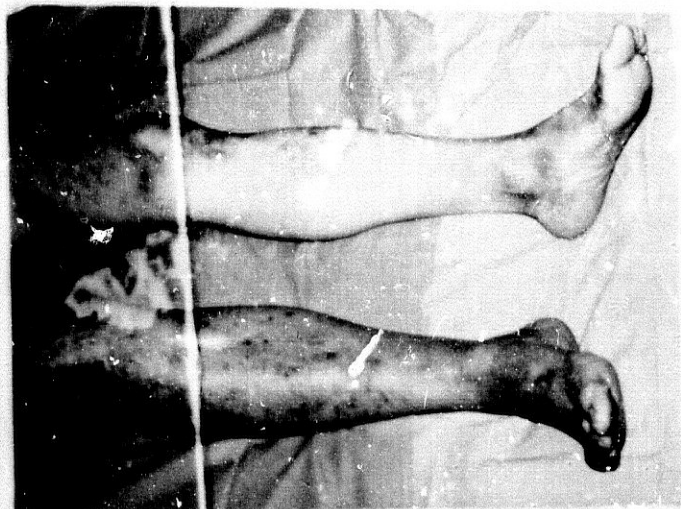
D/ Anticuerpo anti CD 22
específico para linfocitos B



E/ Expresión del antígeno
HLA-DR en folículo

LAMINA 2

HALLAZGOS EXPLORATORIOS



A/ Eritena nodoso y artritis



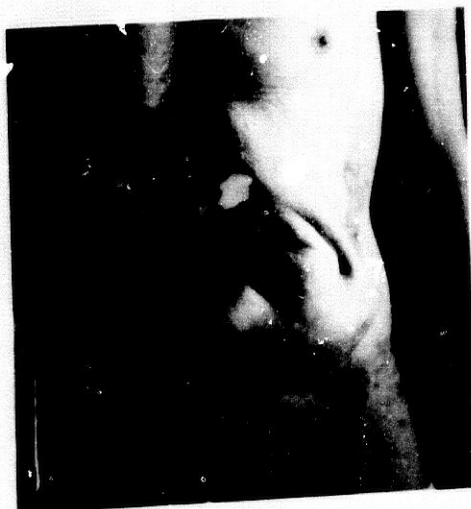
B/ Pioderma gangrenoso



C/ Ulceras bucales



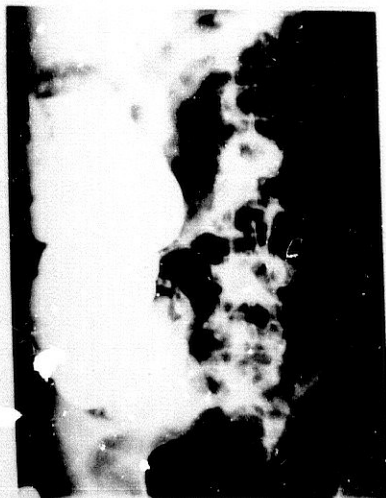
D/ Ulcera en lengua



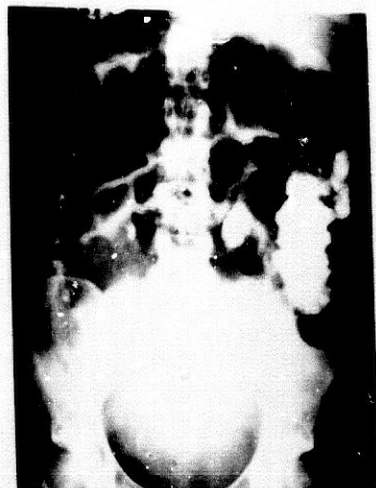
E/ Fístulas enterocutaneas

LAMINA 3

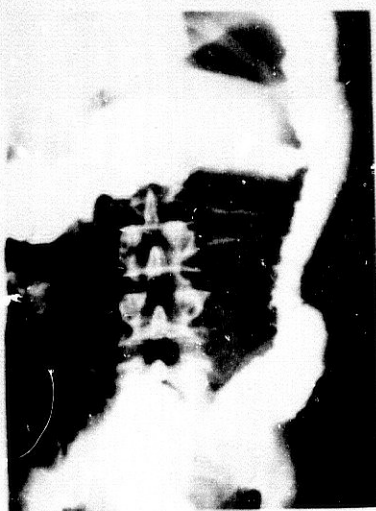
RADIOLOGIA



A/ Megacolon tóxico tras enema opaco



B/ Megacolon tóxico



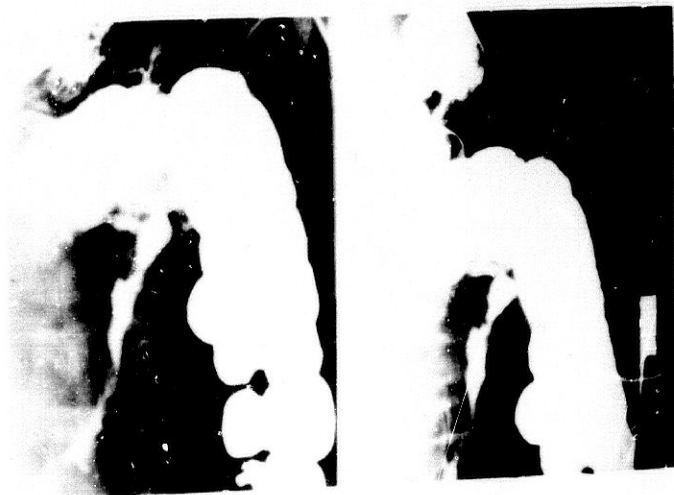
C/ Enema opaco: colitis ulcerosa



D/ Enema opaco: colitis ulcerosa



E/ Transito intestinal
Efr. de Crohm



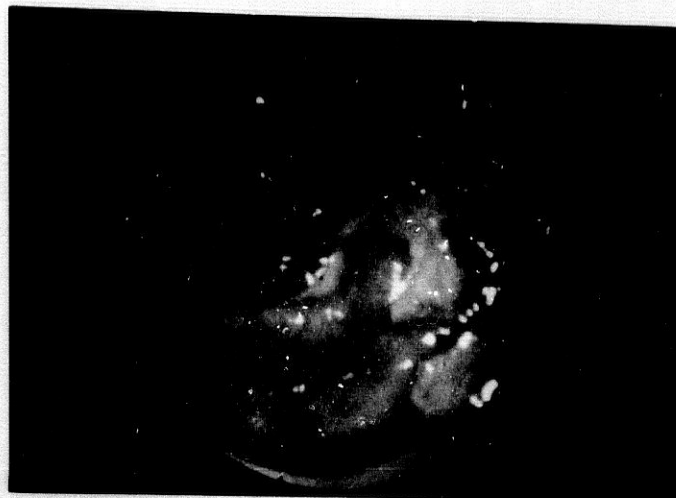
F/ Cuerda de Kantor

LAMINA 4

ENDOSCOPIA



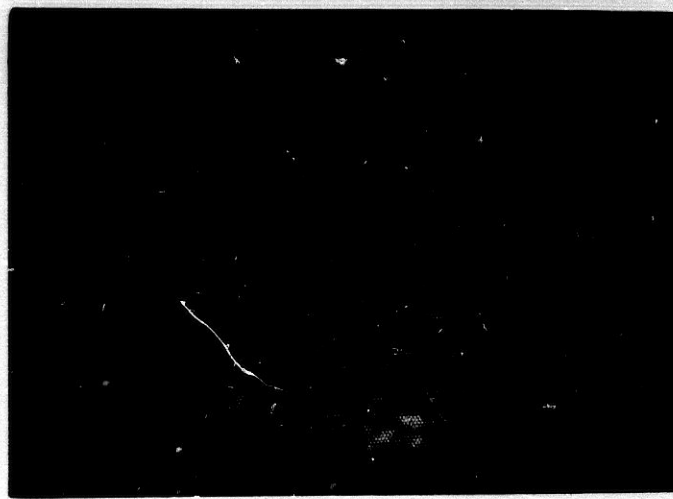
A/ Enf. de Crohn cólica



B/ Enf. de Crohn cólica



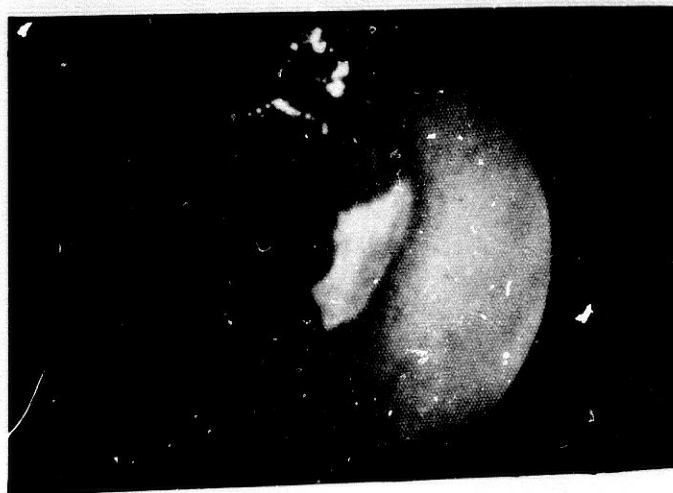
C/ Colitis ulcerosa leve



D/ Colitis ulcerosa moderada



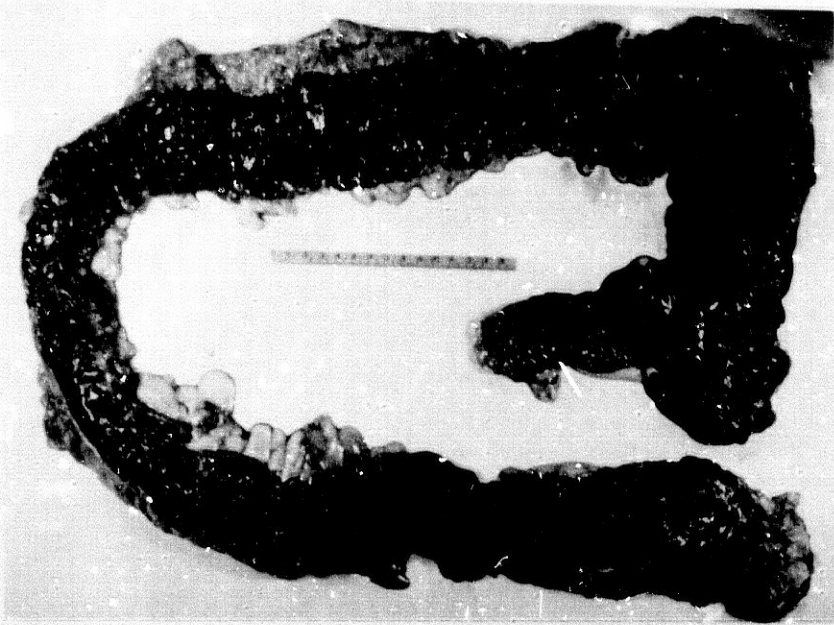
E/ Colitis ulcerosa severa



F/ Ileoscopia: ulcera en Enf. de Crohn

LAMINA 5

ESTUDIO ANATOMOPATOLOGICO

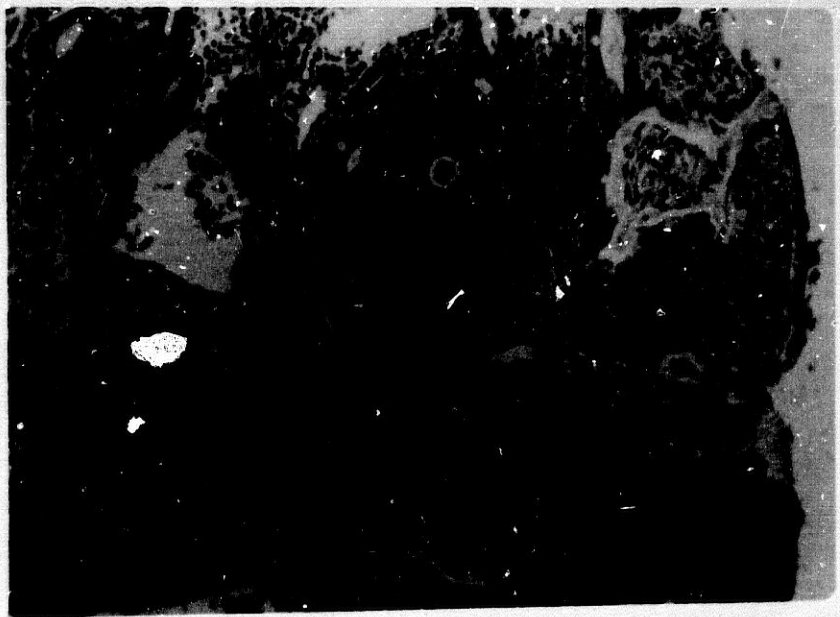


A/

Pieza quirurgica
de
colitis ulcerosa

B/

Colitis ulcerosa



C/ Enf. de Crohm