



Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día

www.elsevier.es/eii



COMENTARIOS A ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA Y BÁSICA

Comentarios a artículos sobre la enfermedad de Crohn

Comments to articles about Crohn's disease

Bodelier A, Smolinska A, Baranska A, Dallinga J, Mujagic Z, Vanhees K, et al. Volatile organic compounds in exhaled air as novel marker for disease activity in Crohn's disease: A metabolomic approach. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1776-1785.

Resumen

El objetivo de este estudio fue evaluar el papel de componentes orgánicos volátiles (COV) en el aire espirado y su capacidad predictiva para diferenciar pacientes con enfermedad de Crohn (EC) activa, en fase de remisión y controles sanos, considerando dichos gases como productos derivados de procesos metabólicos que ocurren durante la inflamación intestinal. El trabajo pone de manifiesto, mediante un análisis prospectivo, que el análisis del aire exhalado podría ser considerado un nuevo marcador, no invasivo, de la inflamación de la mucosa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Comentario

El objetivo actual del tratamiento en la EII es conseguir la cicatrización mucosa y prevenir el daño tisular asociado al desarrollo de complicaciones, ya que se ha relacionado con un mejor pronóstico de la enfermedad. Para evaluar dicho objetivo, la ileocolonoscopia es el método de elección. Sin embargo, se trata de un procedimiento de carácter invasivo y de alto coste. La determinación de marcadores biológicos, serológicos y fecales, combinados con índices clínicos, desempeñan, hoy día, un papel fundamental. No obstante, la correlación de muchos de estos biomarcadores con las lesiones endoscópicas es limitada. La búsqueda continua de marcadores fiables que permitan distinguir entre EII y sujetos sanos, entre EC y colitis ulcerosa (CU),

y entre enfermedad activa y en remisión, está motivando el desarrollo de herramientas de carácter no invasivo que puedan utilizarse en la «cabecera del paciente». Este interés, junto con los avances en micro y nanotecnología, ha permitido la aparición de sofisticados procedimientos capaces de detectar biomarcadores en fase gaseosa procedentes de líquidos biológicos. Se trata de una tecnología novedosa que permite, a partir de alteraciones en la composición de la microbiota intestinal, la detección, a tiempo real, de sustancias orgánicas volátiles procedentes de muestras biológicas (heces, orina, aliento, sudor...) a partir de los cuales se identifican diferentes perfiles o patrones característicos de sujetos con enfermedad o individuos sanos¹.

En este sentido, Bodelier et al.² llevaron a cabo un estudio prospectivo en el que incluyeron a 191 pacientes sobre los que analizaron las sustancias orgánicas volátiles de 835 muestras de aire espirado, tomando como población de estudio pacientes con EC, activa o en fase de remisión, y sujetos sanos, con el objetivo de identificar un perfil gaseoso determinado que permita diferenciar dichos grupos de pacientes. Realizaron un seguimiento durante un año llevando a cabo una valoración de la actividad inflamatoria con índices clínicos como el Harvey-Bradshaw y determinación plasmática y fecal de marcadores como la proteína C reactiva (PCR) y la calprotectina fecal (CF), así como la determinación de muestras de aliento a intervalos periódicos mediante técnicas de gas-cromatografía combinada con espectrometría de masas.

Estos componentes volátiles se originan a partir de la fermentación de la flora bacteriana intestinal, cuyos cambios conducen a un daño de la barrera intestinal provocando una estimulación inapropiada del sistema inmunitario y promoviendo procesos inflamatorios, dando lugar al mismo tiempo a un perfil de fermentación característico y diferente en cada grupo de sujetos³. Los autores del trabajo clasificaron a los pacientes en 2 grupos en función de biomarcadores serológicos y fecales, identificando pacientes con EC activa por una CF > 250 µg/g y EC en remisión por un índice de Harvey-Bradshaw < 4, PCR < 5 y CF < 100 µg/g, y recogieron muestras de aliento de cada uno de los grupos, además del grupo control. Los autores obtuvieron un perfil de 17 COV que permitía discriminar los 3 grupos de pacientes con una alta precisión, en torno al 86%. Identificaron un perfil de 6 COV que permitían diferenciar a pacientes con EC en remisión de controles sanos, con una sensibilidad del 96% y una especificidad del

99%, identificando gases como el isopreno y la acetona en concentraciones más bajas en pacientes con EC en remisión respecto a sujetos sanos, y concentraciones más altas de gases como heptadecano y undecano. Cifras similares de sensibilidad y especificidad fueron alcanzadas para diferenciar la EC activa de sujetos sanos, mostrando un perfil de 7 COV discriminatorios con niveles de isopreno y acetona más bajos en EC activa y niveles más altos de trimetilpentano, propanol y heptadecano. Cuando compararon a pacientes con EC activa e inactiva, obtuvieron un perfil de 10 COV, donde 9 componentes estaban en concentraciones más elevadas en EC activa y solo un COV más alto en el grupo de remisión, con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 80% para distinguir ambos subgrupos de pacientes.

El análisis de estos compuestos volátiles nos ayuda a entender los procesos fisiopatológicos inherentes en este grupo de enfermedades. Muchas de las sustancias volátiles identificadas en este estudio (alcanos, aldehídos, hidrocarburos...) son derivadas de procesos de peroxidación lipídica de ácidos grasos de membranas celulares y son un reflejo del daño oxidativo. En el caso de la acetona, es una sustancia volátil generada a partir de procesos de lipólisis y oxidación de ácidos grasos. Por otro lado, el isopreno, formado por la vía de síntesis de colesterol, y descrito como marcador de enfermedades relacionadas con el metabolismo del colesterol, se ha demostrado significativamente reducido en este trabajo en pacientes con EC tanto activa como quiescente, en comparación con controles sanos, lo que puede traducir algún daño a nivel de los mecanismos reparadores de membranas en las células epiteliales y relacionado con la actividad del sistema inmunitario⁴.

A pesar de que este estudio pone de manifiesto que el análisis de componentes volátiles es una herramienta novedosa, que resultan de gran interés como marcadores no invasivos para distinguir a sujetos sanos de pacientes con EC y útil en la monitorización de la inflamación mucosa en estos pacientes, hay muchas cuestiones pendientes de resolver. No conocemos el papel real de esta herramienta de forma aislada o en combinación con otros biomarcadores; no sabemos cuál es el medio biológico más adecuado para la determinación de estas sustancias gaseosas (aliento, heces...); la técnica más precisa y de mayor rendimiento para su cuantificación; su papel en la CU y la influencia de los diferentes fenotipos de enfermedad, la edad y el sexo; el papel de factores externos como el tabaco, la dieta o contaminación con gases ambientales... Todas estas cuestiones, probablemente, se resuelvan en un futuro no muy lejano.

Bibliografía

1. Arasaradnam R, Ouaret N, Thomas M, Quraishi N, Heathrington E, Nwokolo CU, et al. A novel tool for noninvasive diagnosis and tracking of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(5):999-1003.
2. Bodelier A, Smolinska A, Baranska A, Dallinga J, Mujagic Z, Vanhees K, et al. Volatile organic compounds in exhaled air as novel marker for disease activity in Crohn's disease: A metabolomic approach. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:1776-1785.
3. Arasaradnam RP, Quraishi N, Kumar S, Nwokolo CU, Bardhan K, Covington J, et al. The gut in health and disease: Scenting the different by 'electronic nose'. *Gastroenterology*. 2010;138 (Suppl 1):S524-S525.
4. Fuchs D, Jamnig H, Heininger P, Klieber M, Schroecksnadel S, Fiegl M, et al. Decline of exhaled isoprene in lung cancer patients correlates with immune activation. *J Breath Res*. 2012;6:027101.

De Meij T, de Boer N, Benninga M, Lentferink Y, de Groot E, van de Velde M, et al. Faecal gas analysis by electronic nose as novel, non-invasive method for assessment of active and quiescent paediatric inflammatory bowel disease: Proof of principle study. *J Crohns Colitis*. 2014. pii: S1873-9946(14)00285-2. Doi: 10.1016/j.crohns.2014.09.004

Resumen

Se trata de un estudio caso-control en el que se evaluaron patrones de sustancias orgánicas volátiles determinadas en muestras fecales en niños con nuevo diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), identificando perfiles de componentes gaseosos que permitían distinguir a pacientes con EII de sujetos sanos, así como pacientes con enfermedad activa frente a pacientes en remisión.

Comentario

La EII aparece típicamente en población joven con una tendencia a presentarse a edades cada vez más tempranas. El carácter crónico de la enfermedad hace necesario una monitorización continua de la misma para optimizar la estrategia terapéutica con el objetivo de conseguir los mejores resultados y una evolución más favorable. La realización de colonoscopias repetidas tiene un gran impacto en la población pediátrica debido a la naturaleza invasiva de este procedimiento, necesidad de sedación profunda y preparación compleja. La búsqueda de potenciales marcadores no invasivos alternativos a la endoscopia los hacen enormemente atractivos en este grupo de pacientes. Biomarcadores bien establecidos como la proteína C reactiva (PCR) y la calprotectina fecal tienen una especificidad limitada en la población infantil.¹ En este escenario entra en desarrollo la «nariz electrónica» (eNose), un instrumento que imita al sistema olfatorio biológico, conteniendo una serie de sensores de gas. Esta herramienta no detecta un componente químico aislado, sino que intenta identificar, mediante diferentes sensores químicos, patrones o perfiles de gases característicos previamente establecidos mediante un sistema de redes neuronales artificiales o algoritmos de reconocimiento². Esta identificación de diferentes perfiles de componentes orgánicos volátiles (COV) es un reflejo del papel de la disbiosis de la microbiota intestinal en la fisiopatología de la EII. Estos procedimientos alcanzan una sensibilidad y un especificidad entre el 75 y el 92% para diferenciar procesos como EII, diarrea por ácidos biliares y cáncer de colon de controles sanos.

En este contexto, similares resultados obtenidos en el estudio comentado anteriormente se evidenciaron en población pediátrica, tanto en enfermedad de Crohn (EC) como colitis ulcerosa (CU), utilizando muestras de heces en lugar de aire espirado. Partiendo de la premisa de que la EII se caracteriza por la inflamación de la mucosa intestinal y se asocia con cambios en la microbiota intestinal, el análisis de los COV en las heces podría reflejar una visión más directa y fiable de la actividad de la enfermedad en comparación con otras muestras biológicas como el aliento. Para ello, de Meij et al. realizaron este estudio caso-control en el que determinaron perfiles de componentes orgánicos volátiles procedentes de muestras fecales de niños con nuevo diagnóstico de EII y sujetos sanos, tanto en el momento del diagnóstico como en el momento de lograr la remisión a las 6 semanas de seguimiento.

Para evaluar la actividad de la enfermedad utilizaron índices de evaluación clínica junto con PCR y calprotectina fecal. Obtuvieron perfiles gaseosos diferentes en pacientes con CU y EC respecto a controles sanos, así como en enfermedad activa y en remisión clínica. Se incluyó a 83 niños (29 EC, 26 CU y 28 controles sanos) en los que se analizaron 153 muestras fecales para la determinación de COV por eNose. Entre los resultados obtenidos, se objetivó cómo el perfil fecal de COV de pacientes con CU difirió de los sujetos sanos tanto en el momento del diagnóstico de la enfermedad activa como en remisión clínica, con sensibilidad y especificidad superiores al 95%. Similares resultados fueron obtenidos en pacientes con EC cuyo perfil gaseoso era diferente del de los controles sanos, tanto en la fase de actividad como de remisión, con cifras de sensibilidad y especificidad algo menores, en torno al 86 y el 67%, respectivamente. Además, se establecieron diferencias entre pacientes con EC y CU, con cifras de sensibilidad y especificidad en torno al 90%.

Hasta la fecha, son pocos los estudios que evalúan la actividad inflamatoria mediante el análisis de perfiles de COV, la mayoría de los cuales emplean tecnologías diferentes de la eNose, como la cromatografía y espectroscopia de masa. Este es uno de los primeros estudios que evalúan el potencial de esta tecnología para discriminar entre biomarcadores volátiles fecales de niños con EII y controles sanos, tanto en el momento inicial de la enfermedad, previo a la instauración de cualquier tratamiento, como en remisión clínica. Los resultados de sensibilidad obtenidos para este marcador en el momento del diagnóstico se asemejan a la precisión publicada para la calprotectina fecal en este escenario, superior al 95%, obteniendo similares resultados para discriminar EII activa.

Entre el perfil gaseoso evaluado se encontraron elevadas concentraciones de ésteres y alcohol y derivados de ácidos grasos de cadena corta en pacientes con EC en comparación con pacientes con CU y controles sanos, como se han descrito en otros estudios³. Garner et al.⁴ mostraron, además, la presencia de altas concentraciones de alquenos y bajo número de compuestos que contienen nitrógeno en pacientes con CU, respecto a controles sanos.

Los resultados de este estudio indican que el análisis y la identificación de estos nuevos biomarcadores gaseosos mediante muestras fecales por eNose es una técnica prometedora con un potencial papel como marcador no invasivo tanto en el diagnóstico de las diferentes formas de la EII como en la evaluación y la monitorización de la actividad de la enfermedad a lo largo del tiempo, especialmente en EC. Debido a su aparente alta especificidad en el diagnóstico de la enfermedad, podría limitar el número de endoscopias necesarias en un subgrupo de pacientes, especialmente en pacientes de edad pediátrica con sospecha de EII. Sin embargo, aunque procedimientos no invasivos como este pueden simplificar el diagnóstico y el seguimiento de estos pacientes, hay que plantearse si el empleo de esta técnica puede llegar a desplazar procedimientos esenciales en el manejo, como la endoscopia y la histología, teniendo en cuenta el impacto que implicaría instaurar un tratamiento inmunomodulador, con sus potenciales efectos adversos basándonos exclusivamente en estos test.

Todavía queda un largo camino para que esta herramienta demuestre su coste-efectividad y reproducibilidad. Aunque se describen como dispositivos rápidos, fáciles de manejar y de fácil aplicación, la validación en una gran cohorte independiente comparándolo con el gold standard en la evaluación de la actividad inflamatoria como es la endoscopia ayudaría a clarificar este escenario y definiría su papel en la práctica clínica habitual.

Bibliografía

1. Van Rheenen PF, Van de Vijver E, Fidler V. Faecal calprotectin for screening of patients with suspected inflammatory bowel disease: diagnostic meta-analysis. *BMJ*. 2010;15(341):c3369.
2. Arasaradnam RP, Covington JA, Harmston C, Nwokolo CU. Review article: next generation diagnostic modalities in gastroenterology —gas phase volatile compound biomarker detection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;39:780-789.
3. Walton C, Fowler DP, Turner C, Jia W, Whitehead RN, Griffiths L, et al. Analysis of volatile organic compounds of bacterial origin in chronic gastrointestinal diseases. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2069-2078.
4. Garner CE, Smith S, de Lacy Costello B, White P, Spencer R, Probert CS, et al. Volatile organic compounds from feces and their potential for diagnosis of gastrointestinal disease. *FASEB J*. 2007;21:1675-1688.

J.M. Benítez-Cantero y V. García-Sánchez*
Unidad de Gestión Clínica de Aparato Digestivo, Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC), Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

* Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: vallegarciasanchez@gmail.com
 (V. García-Sánchez).

Disponible en Internet el 5 de marzo de 2016