Investigación básica-experimental en gastroenterología: ¿una actividad alejada de la práctica clínica?

J.M. Piqué Badía

Servicio de Gastroenterología, Institut de Malalties Digestives i Metabòliques, Hospital Clínic, Universidad de Barcelona.

Hay quien cree que la investigación en biomedicina es una actividad completamente a parte de la práctica asistencial. Incluso, todos conocemos personas del ámbito sanitario que argumentan que un médico que dedica una parte importante de su tiempo a la investigación es un médico con un perfil de calidad asistencial bajo. Nada más erróneo que este concepto. No hay investigación médica más relevante que la que surge de las incertidumbres clínicas que uno encuentra en la práctica diaria de la medicina y un médico asistencial que compatibiliza esta práctica con la investigación suele tener una mayor capacidad para agregar a su competencia profesional el espíritu crítico y el método científico, tan importante en la práctica de la medicina.

Guiados por este concepto, en el Servicio de Gastroenterología del Institut de Malalties Digestives i Metabòliques del Hospital Clínic de Barcelona hemos estructurado nuestro trabajo en unidades funcionales. Estas unidades, que son multidisciplinarias e incluyen a profesionales de otros muchos servicios, tienen la misión de responsabilizarse de la calidad asistencial de la enfermedad o enfermedades que engloban, de desarrollar investigación clínica y experimental en el área concreta y también de ofrecer los aspectos docentes sobre estas enfermedades a residentes y becarios. La base para esta investigación surge de dos aspectos clínicos: la protocolización de la práctica asistencial a partir de guías clínicas y del registro de la actividad en bases de datos. Confeccionar protocolos y guías clínicas le permite a uno identificar las lagunas que la evidencia científica tiene en la respuesta de algunas preguntas clínicas y, por tanto, la existencia de una oportunidad de investigación. El registro de la actividad en una base de datos permite analizar el cumplimiento de protocolos y guías clínicas y evaluar la calidad del proceso asistencial realizado, pero también sirve de base para la realización de estudios clínicos.

Las unidades funcionales existentes en nuestro Servicio son la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, la Unidad de Cáncer Colorrectal, la Unidad de Esófago y Estómago, la Unidad de Páncreas y la Unidad de Hemorragia Digestiva. Cada unidad tiene asignada un coordinador que, en general, surge del liderazgo natural en la actividad específica de la unidad y está formada por médicos, becarios y enfermeras.

La existencia en nuestro Servicio de un Laboratorio de Investigación Experimental creado en 1989 permite que, además de la imprescindible investigación clínica, los integrantes de las unidades puedan llevar a cabo estudios experimentales y básicos. Para que ello sea viable, la mayoría de responsables de las unidades funcionales y algunos de sus miembros han llevado a cabo estancias formativas en diferentes departamentos de investigación en universidades de EE.UU. antes de poner en marcha grupos de investigación en una determinada línea en nuestro hospital.

Las líneas de investigación básicas desarrolladas siempre tienen como punto de partida una o varias enfermedades, pero hay una gran interacción entre los distintos grupos de investigación al existir líneas transversales de investigación que tienen como base el estudio de los mecanismos moleculares o genéticos de la inflamación gastrointestinal como hecho clínico relevante por sí mismo o como sustrato de las lesiones premalignas y del desarrollo del cáncer digestivo.

Una de estas líneas que fue implementada en nuestro laboratorio en el año 1995 es la de la inflamación gastrointestinal. Los integrantes de este grupo, que se dedican clínicamente a la enfermedad inflamatoria intestinal y, en menor medida, a la gastritis por *Helicobacter pylori,* llevan años desarrollando una línea de trabajo encaminada a dilucidar cuáles son los mecanismos moleculares fisiológicos y patológicos que gobiernan los fenómenos del reclutamiento leucocitario y sus eventos predecesores como son las interac-

ciones leucocito-leucocito, leucocito-plaqueta y leucocito-endotelio.

Para estudiar estos fenómenos contamos básicamente con dos aproximaciones experimentales. Una de las aproximaciones utiliza las "cámaras de flujo", en las que uno puede estudiar en un sistema artificial las interacciones entre leucocitos y entre leucocitos y plaquetas y las interacciones entre endotelio y leucocitos. La otra aproximación utiliza la "microscopía intravital" en la cual, y mediante un sistema de microscopía invertida o de fluorescencia, se puede estudiar en el animal vivo estas interacciones celulares y cuantificar el rodamiento, la adhesión y la emigración de los leucocitos en una vena del mesenterio, del intestino o del estómago.

El proceso de reclutamiento leucocitario se inicia con las interacciones leucocito-leucocito que inducen una disminución de la velocidad de flujo del leucocito y un fenómeno de rodamiento por encima del endotelio. El segundo paso tiene lugar al activarse las interacciones leucocito-endotelio, lo cual promueve la adhesión firme de los leucocitos a la superficie endotelial. A partir de esta adhesión firme los leucocitos pueden emigrar hacia el intersticio conformando el fenómeno de reclutamiento leucocitario consustancial de cualquier foco de inflamación tisular[1-3].

El conocimiento de los determinantes moleculares de estas interacciones permite conocer los mecanismos fisiológicos del reclutamiento leucocitario y las alteraciones que se producen en éste en determinadas enfermedades. Así, sabemos que los fenómenos de rodamiento leucocitario son gobernados básicamente por las selectinas expresadas en las plaquetas (P-selectina), el endotelio (E-selectina) o los mismos leucocitos (L-selectina) y que los fenómenos de adhesión del leucocito al endotelio son gobernados básicamente por las integrinas (ICAM-1, VCAM-1 y MadCam-1)[1-3].

Para conocer la implicación y funcionalidad de estas moléculas disponemos de diferentes herramientas. La implicación puede asumirse mediante la cuantificación de la expresión de éstas, y ello puede realizarse con técnicas de inmunohistoquímica *ex vivo,* pero con mucha mayor precisión con la técnica del doble anticuerpo marcado que desarrolló uno de los médicos de nuestro grupo[4]. La funcionalidad la podemos estudiar mediante la inmunoneutralización *in vivo* con anticuerpos dirigidos contra cada una de las moléculas de adhesión o mediante el uso de animales genéticamente manipulados con deficiencia de expresión génica de una determinada molécula.

A título de ejemplo, detallaremos dos líneas experimentales. En una de ellas comprobamos que en los estómagos de los ratones infectados por *H. pylori* existía una significativa interacción leucocito-leucocito y leucocito-plaqueta, formándose unos agregados de leucocito-plaqueta que presentaban fenómenos de rodamiento y adhesión endotelial que en ningún caso existían en los animales control[5]. Pudimos comprobar que este fenómeno estaba íntimamente relacionado con la sobreexpresión de algunas selectinas, pero más específicamente de P-selectina, y que la administración de anticuerpos contra esta selectina inhibía profundamente la formación de estos agregados. De estos datos se pasó a los estudios piloto en humanos, comprobándose que los leucocitos de sangre periférica de los pacientes infectados por *H. pylori* tenían una sobreexpresión de P-selectina, una sobreexpresión que se atenuaba significativamente tras la erradicación de la infección[5]. En este momento esta línea experimental está intentando dilucidar las implicaciones clínicas que ello pueda tener en el fenómeno descrito de una posible relación entre infección por *H. pylori* y un mayor riesgo de enfermedad coronaria.

En la otra línea experimental hemos estado investigando si existía en la enfermedad inflamatoria intestinal una sobreexpresión de alguna de las moléculas implicadas en la relación leucocito-endotelio y si ello podría tener alguna contribución patogénica a la inflamación crónica del intestino que presentan estos pacientes. En un conjunto de estudios sucesivos hemos podido caracterizar que existen alteraciones de los fenómenos de rodamiento y adhesión leucocitaria en distintos modelos experimentales de esta enfermedad[6-10]. Además, mediante estrategias de inmunoneutralización de diferentes moléculas de adhesión, o bien utilizando animales genéticamente deficientes en alguna de estas moléculas, hemos podido constatar que aunque tanto P-selectina como ICAM-1, MadCam-1 y VCAM-1 participan en este proceso de incremento de los fenómenos de rodamiento y adhesión leucocitaria, sólo la manipulación farmacológica de VCAM-1 tiene un significativo efecto en la evolución de la inflamación intestinal y en las repercusiones sistémicas de esta enfermedad en el animal[6-10].

Esta observación experimental documentada en distintos modelos animales ha constituido la base para pasar a estudios clínicos en humanos y en los últimos 2 años se han publicado 2 estudios que demuestran que la administración de anti-VLA_4, el contrarreceptor de VCAM-1, es efectiva en el tratamiento del brote agudo de la enfermedad de Crohn[11,12].

Este conjunto de trabajos constituye un buen ejemplo de cómo una línea de investigación experimental desarrollada por clínicos puede completar la información necesaria para transformar un concepto experimental en una nueva oportunidad de tratamiento farmacológico para los pacientes afectados de una determinada enfermedad. Este tipo de investigación denominada traslacional o de transferencia es hoy día un objetivo básico a potenciar por las autoridades científicas de la mayoría de los países del mundo occidental[13]. El objetivo es acercar la ciencia básica a su entorno de aplicabilidad práctica y poder trasladar así de forma más rápida y eficiente el beneficio de la investigación, concretado en una mejora de la calidad de vida y en un mejor estado de salud, a la población general que es quien, al fin y al cabo, sufraga con sus impuestos los gastos de la investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Panes J, Piqué JM. Leukocyte-endothelium interaction: inflammation and gastric damage. Gastroenterol Hepatol 1997;20(Suppl 2):22-32.
2. Panes J, Granger DN. Leukocyte-endothelial cell interactions: molecular mechanisms and implications in gastrointestinal disease. Gastroenterology 1998;114:1066-90.
3. Panés J. Adhesion molecules: their role in physiopathology and treatment of inflammatory bowel disease. Gastroenterol Hepatol 1999;22:514-24.
4. Panes J, Perry MA, Anderson DC, Manning A, Leone B, Cepinskas G, et al. Regional differences in constitutive and induced ICAM-1 expression in vivo. Am J Physiol 1995;269(6 Pt 2):H1955-64.
5. Elizalde JI, Gomez J, Panes J, Lozano M, Casadevall M, Ramirez J, et al. Platelet activation In mice and human Helicobacter pylori infection. J Clin Invest 1997;100:996-1005.
6. Sans M, Panés J, Ardite E, Elizalde JI, Arce Y, Elena M, et al. VCAM-1 and ICAM-1 mediate leukocyte-endothelial cell adhesion in rat experimental colitis. Gastroenterology 1999;116:874-83.
7. Soriano A, Panés J, Salas A, Salas A, Sans M, Gironella M, et al. VCAM-1, but not ICAM-1 or MAdCAM-1 immunobockade ameliorates DSS-induced colitis in mice. Lab Invest 2000;80:1541-51.
8. Sans M, Salas A, Soriano A, Prats N, Gironella M, Pizcueta P, et al. Differential role of selectins in experimental colitis. Gastroenterology 2001;120: 1162-72.
9. Gironella M, Mollá M, Salas A, Soriano A, Sans M, Closa D, et al. The role of P-selectin in experimental colitis as determined by antibody immunoblockade and genetically deficient mice. J Leukoc Biol 2002;72:56-64.
10. Soriano A, Gironella M, Massaguer A, May FEB, Salas A, Sans M, et al. Trefoil peptide TFF2 treatment reduces VCAM-1 expression and leukocyte recruitment in experimental intestinal inflammation. J Leukoc Biol 2004;75:214-23.
11. Gordon FH, Lai CW, Hamilton MI, Allison MC, Srivastava ED, Fouweather MG, et al. A randomized placebo-controlled trial of a humanized monoclonal antibody to alpha4 integrin in active Crohn's disease. Gastroenterology 2001;121:268-74.
12. Ghosh S, Goldin E, Gordon FH, Malchow HA, Rask-Madsen J, Rutgeerts P, et al; Natalizumab Pan-European Study Group. Natalizumab for active Crohn's disease. N Engl J Med 2003;348:24-32.
13. Lenfant C. Clinical research to clinical practice. Lost in translation? N Engl J Med 2003;349:868-74.

DISCUSIÓN

F. Arnalich: Observo muchas veces que cuando se da una dosis pequeña se produce una respuesta, que cuando se da la dosis adecuada se produce una respuesta mayor y que cuando se vuelve a dar dosis mayores a la adecuada vuelve a bajar la respuesta. Entiendo que esto se debe a que en un momento determinado el mecanismo se satura y que se debería encontrar un resultado más o menos parecido al que se encuentra con la dosis adecuada. ¿Por qué disminuye el efecto?

J.M. Piqué: Los fármacos nunca tienen acciones especializadas puras. Tienen diferentes acciones y diferentes mecanismos moleculares o farmacológicos, y esto está muy relacionado con la dosis. Probablemente siempre hay ventanas terapéuticas que tienen un efecto más especializado sobre un determinado receptor, sobre un determinado mecanismo molecular, y a partir del aumento de la dosis ya estamos provocando otros efectos suplementarios. Por eso, los farmacólogos siempre están buscando fármacos que tengan una ventana terapéutica suficientemente amplia como para que esto no sea realmente un problema. Pero ésta es una circunstancia constante en investigación experimental.

F. Arnalich: ¿Cómo se puede interpretar que aumentase la tasa de recurrencia o que aumentase la inflamación cuando se administraban anticuerpos sin que fuera mucho mayor la dosis del fármaco?

J.M. PIQUÉ: De hecho, la disminución de la respuesta fue sólo modesta y normalmente esto no es motivo de estudio. Simplemente hacemos diferentes dosis para sentar cuál es la que tiene un mayor efecto y para luego pasar a los siguientes estudios. ¿Qué posibilidades hay? Muchas. Ninguno de estos anticuerpos moleculares es absolutamente puro. Es probable que haya interacciones con otras moléculas de adhesión en un momento determinado y que pueda haber efectos contrarreguladores. Casi nunca hay un mecanismo absolutamente específico para ningún tipo de molécula y ésta puede ser la explicación, pero en todo caso ello no fue motivo de estudio.

F. ARNALICH: Yo soy residente de Oftalmología en el Hospital Ramón y Cajal y me llama la atención que en muchas ocasiones se da importancia a pequeñas variaciones, por ejemplo a un 1% de disminución o aumento de la agudeza visual. En algunas de las gráficas de su estudio se aprecia muy poca diferencia entre el placebo y el tratamiento cuando se da una dosis un poco mayor de la adecuada y la mejoría, a lo mejor sólo se daba en un 2 o en un 3% de los pacientes.

J.M. PIQUÉ: Hay dos aspectos a tener en cuenta. Uno, depende de la ganancia que uno obtiene con los fármacos que utiliza actualmente. Pequeñas ganancias por encima de lo que se consigue con el fármaco asistencial que uno utiliza normalmente pueden ser relevantes. Sin embargo, en los últimos años hemos aprendido que esto tenemos que analizarlo, desde el punto de vista clínico, con otro parámetro: el número necesario de pacientes a tratar para que, utilizando el fármaco A, suceda algo diferente a lo que hacemos con el fármaco B. Esto nos da la ganancia clínica terapéutica, que es otra forma de analizar más precisa que la de un porcentaje de cambio en cuanto a la respuesta o la remisión. En algunas enfermedades este porcentaje de cambio va a ser irrelevante desde el punto de vista clínico y en otras enfermedades, en cambio, va a ser muy relevante. Y dos, también tenemos que aplicar el análisis de coste-beneficio, es decir, saber si aquel incremento de número de pacientes necesario a tratar con este fármaco con respecto al anterior nos justifica el desembolso económico que va a suponer para un sistema público de salud.

LL. BLANCH: Yo vengo del ámbito de los cuidados intensivos y me gustaría ahondar en el tema de los tratamientos, que en este campo han fracasado bastante. Por ejemplo, los tratamientos con anticuerpos monoclonales o con corticoides, etc., muchos de ellos publicados, tienen resultados negativos porque se ha inhibido toda la inflamación y se ha demostrado que han incrementado la mortalidad. Sólo ahora se está viendo, tras el conocimiento de los mecanismos inflamatorios más íntimos, que quizás las dosis tienen que ser muchísimo más pequeñas para inhibir la respuesta inflamatoria anómala. Además, se han gastado una gran cantidad de recursos quizá innecesariamente en estudios en fase III, cuando en realidad los mecanismos moleculares íntimos no se conocían, y se han obtenido unos resultados clínicos yo diría que muy pobres.

J.M. PIQUÉ: En esto hay dos factores muy críticos. Uno, las dosis para obtener aquel objetivo concreto, y dos, el tiempo de administración, porque los acontecimientos inflamatorios y lo que viene después, como puede ser el fallo multiorgánico en caso de pacientes críticos, es una cascada de acontecimientos en la que cada uno tiene su tiempo, y si no lo aplicas en el tiempo determinado puede resultar más deletéreo que beneficioso. Por ejemplo, esto lo hemos observado con el uso de corticoides en el caso del shock séptico. Varios estudios señalaron que no eran efectivos, pero recientemente hemos sabido que posiblemente sí pueden ser efectivos siempre y cuando se utilicen en fases muy iniciales donde existe un estado de sepsis pero todavía no de shock. Esto hace que probablemente tengamos ventanas, no solamente en dosis, sino también en tiempos determinados de aplicación de los fármacos en las situaciones más agudas. Probablemente sea más dramático que en el caso de las crónicas.

F. SORIGUER: Vosotros trabajáis en una enfermedad inflamatoria intestinal. Mi grupo trabaja en una enfermedad inflamatoria que es la obesidad y la diabetes. En mi opinión, la palabra inflamación se ha quedado corta. Trabajamos con las mismas moléculas, la B-alfa, la interleucina 6, la interleucina 1, etc. No deja de ser interesante la historia del factor de necrosis tumoral alfa. Se llamó caquectina, ya que explicaba la caquexia, y es la misma sustancia que ahora sirve para explicar la obesidad. Me parece que estamos en los albores de una redefinición del concepto de inflamación, porque hasta ahora este concepto, más que aclarar, estorba.

J.M. PIQUÉ: En la inflamación es muy importante detectar moléculas que se sobreexpresan en una situación concreta, porque si tú quieres actuar sobre moléculas que constitutivamente ya realizan un papel muy importante en la homeostasis de un tejido, probablemente va a ser muy difícil poder diseccionar cuál es el efecto que tú quieres provocar sin tocar otros efectos necesarios de la molécula. En cambio, cuando hay moléculas, como el caso de VCAM-1, que no están normalmente expresadas en el tejido y solamente aparecen en la inflamación, probablemente la ventana terapéutica que obtenemos modulando esta molécula es mucho mayor que con otras. La gran expresión de este tipo de fenómenos la tenemos muy presente los que hemos trabajado con óxido nítrico. Cantidades pequeñas de óxido nítrico son buenas para regular mecanismos fisiológicos o con fines terapéuticos, pero a partir de una determinada cantidad de este mismo factor biológico puede empezar a apreciarse efectos deletéreos de éste. ¿Cuál es la ventana terapéutica para poder intervenir? Cuando podemos cortar la cantidad de óxido nítrico originada a partir de su mecanismo de inducción, el resultado será probablemente siempre beneficioso. En cambio, en cuanto nos movamos reduciendo por debajo de lo que es el óxido nítrico constitutivo estaremos interfiriendo en algún efecto fisiológico necesario. La biología tiene estas peculiaridades y no hay ninguna molécula que actúe totalmente independiente de otras moléculas y que no tenga efectos paradójicos en relación con la cantidad presente en un tejido. Toda molécula está inmersa en una cascada de eventos en la que diseccionar un punto y ser efectivos no resulta fácil. Yo creo que el hecho de que esta regulación sea difícil no debe hacernos pensar que no constituye una oportunidad para la terapia en el futuro.

D. GARCÍA-OLMO: Nosotros trabajamos en metástasis y, por ello, en la adhesión celular. Sabemos que los leucocitos activados lo que hacen es sacar hacia fuera ácido desoxirribonucleico (ADN), hacer una secreción activa de ADN, creando lo que se llaman *nets.* El pasado 5 de marzo salieron publicadas en la portada de *Science* unas imágenes impresionantes de leucocitos activados repletos de ADN. Lo que ocurre es que este ADN es muy sensible y se pierde fácilmente con cualquier procedimiento de laboratorio. Y ahí se enganchan muchas moléculas, y estas *nets* o redes parece que son fundamentales en el mundo de la adhesión. De hecho, esto nos interesa a nosotros desde el punto de vista de la producción de metástasis, de la capacidad de reproducción de metástasis y no desde el punto de vista de la inflamación ni de la adhesión. ¿Habéis observado alguna implicación de este ADN extracelular o de ADN libre en la adhesión o en el fenómeno inflamatorio?

J.M. PIQUÉ: No hemos estudiado el ADN en este contexto, pero nuestro laboratorio es transversal entre inflamación y cáncer y también hemos trabajado en adhesión y cáncer. En un modelo parecido al que vosotros utilizáis, que es la implantación ortotópica de cáncer de colon en ratones, pudimos observar que hay un impedimento de la adhesión leucocitaria en los vasos del tumor, mientras que en los vasos del tejido sano circundante está completamente preservada. Estudiamos cuáles eran los mecanismos que modulaban todo esto y únicamente funcionaron dos: inhibir en ciertas cantidades óxido nítrico y el TGF-beta, y éste en una forma verdaderamente significativa. Estos resultados los publicamos en *Gastroenterology* hace unos 3 o 4 años.

D. GARCÍA-OLMO: ¿Sabes que los pacientes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa, durante los brotes, tienen un nivel muy alto de ADN y ácido ribonucleico libre en sangre en la fracción plasmática?

J.M. PIQUÉ: De hecho, también hemos trabajado en células circulantes y tuvimos la sorpresa que al observar ADN y luego ácido ribonucleico apreciamos que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que utilizamos como grupo control, aparte de los sujetos sanos, tenían una cantidad de ADN circulante parecida a la de los pacientes con cáncer.

Y. ÁLVAREZ: Este ADN, ¿de dónde sale?

D. GARCÍA-OLMO: Secreción activa por la célula. Es el único caso, el de los leucocitos activados, en el que se ha demostrado una secreción activa. Esto está muy bien explicado en el *Science* del 5 de marzo de 2004.

Y. ÁLVAREZ: ¿Existe alguna relación entre el *H. pylori* o cualquier otra infección y la enfermedad de Crohn? Porque se sabe que muchas infecciones pueden causar trombos.

J.M. PIQUÉ: Se desconoce cuál es el elemento inicial de la enfermedad inflamatoria intestinal. La

hipótesis en la que estamos trabajando todos los investigadores en este campo es que existe una respuesta genéticamente alterada, con una gran carga inmunológica, a algún antígeno intraluminal que puede ser exógeno o endógeno. De hecho, el gen NOD2/CARD15 es el que regula fisiológicamente la capacidad de nuestro organismo de reconocer nuestras propias bacterias y mutaciones de este gen o pérdidas de su funcionalidad pueden estar involucrados en la patogenia de esta enfermedad.

Respecto a la otra cuestión, es evidente que en la enfermedad inflamatoria intestinal, fundamentalmente la enfermedad de Crohn, hay fenómenos locales de trombosis, y esto ya lo demostró Hawkey hace años en un estudio de *casts* con siliconas de las piezas de colectomía en el que observó que había una cantidad de anomalías morfológicas significativas en los pacientes con esta enfermedad. Nosotros estamos estudiando los polimorfismos del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) y hemos observado que los pacientes que sufren una mutación en el 4G/4G del PAI tienen una evolución diferente de la enfermedad con una mayor tendencia a desarrollar fístulas. Es decir, no tienen más mutaciones en este polimorfismo los pacientes con Crohn que los controles, pero los pacientes con Crohn que tienen esta mutación tienen una altísima probabilidad en poco tiempo de evolucionar hacia la enfermedad fistulizante. Probablemente, factores tromboembólicos de la propia pared pueden propiciar la progresión de esta enfermedad hacia la serosa. En este momento estamos estudiando la posibilidad de ofrecer a estos pacientes una estrategia terapéutica mucho más agresiva desde el inicio para prevenir esta circunstancia, e incluso la posibilidad de actuar con un fármaco que cambie la modificación de la activación del plasminógeno.

S. Erill: Me gustaría añadir una anécdota respecto al efecto temporal de la administración de un fármaco. Me contó un amigo su experiencia con un producto que se llamó TP-5, constituido por los cinco primeros aminoácidos de la timoestimulina, y que se intentó utilizar en el tratamiento de la artritis reumatoide. Este medicamento, administrado en forma de bolo, mediante una infusión de media hora de duración o una infusión continua en 24 horas, producía tres tipos de efecto totalmente distintos entre ellos, a pesar de que era el mismo medicamento y la misma dosis total.

J.R. Morandeira: Al final de la década de 1980 se pusieron de moda los estudios sobre la microcirculación. Entonces había un grupo que realizaba estudios en cerdos a los que inyectaban un volumen de toxina y estudiaban cómo se producía el shock séptico. El shock se producía por un proceso inflamatorio en la microcirculación, con los rodantes y los adherentes, que terminaban bloqueando los *shunts* arteriovenosos distales. Llegaba un momento en el que incluso diagnosticaban, antes de que hubiera ningún signo clínico, el fracaso multiorgánico en el shock. ¿No ocurre algo parecido a eso en el Crohn, es decir, que se produzca un bloqueo final terminal, una necrosis, que es la responsable de que aparezca la sintomatología, etc.?

J.M. Piqué: La enfermedad de Crohn es una enfermedad crónica y no podemos hacer la similitud con una situación aguda, pero sí que probablemente hacia la fase final hay fenómenos vasculares puros. Ahora bien, esta fase terminal probablemente no va a ser nunca una diana terapéutica, porque cuando llegamos a este punto esto es difícil de revertir. Tenemos que ir a los pasos previos. Ésta es una enfermedad que finalmente crea necrosis, produce destrucción de toda la pared, aspecto que no se produce con la colitis ulcerosa, que siempre está limitada a la mucosa. Ahora estamos trabajando, por ejemplo, con el PAI, para ver si podemos hacer alguna actuación terapéutica, pero tiene que ser muy inicial, tan inicial como la historia de los corticoides en la sepsis. Nosotros también hemos estado trabajando en isquemia-reperfusión y en sepsis y, midiendo a través de espectofotometría de reflexión directamente en el intestino, hemos observado que el consumo de oxígeno y pequeñas variaciones en el flujo sanguíneo intestinal antes en una situación de sepsis son altamente predictivos del desarrollo de shock. Por consiguiente, sí que hay una fase en la que cualquier inflamación tiene un correlato de alteración de la microcirculación.