



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es



■ Colon

Enfermedad inflamatoria intestinal

Jesús Kazuo Yamamoto-Furusho

Director de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal,
Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de
Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

■ Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC), que se caracterizan por ser padecimientos inflamatorios crónicos con remisiones y exacerbaciones, así como de etiología desconocida y un origen multifactorial (factores genéticos, ambientales e inmunológicos). En la *Digestive Disease Week* (DDW) del 2011 en Chicago se presentó un total de 746 trabajos acerca de la EII, los cuales se dividieron en diferentes secciones: epidemiología (28), genética (41), inmunología (87), diagnóstico (38), complicaciones y desenlaces (127), tratamiento (106), pediatría (30) e investigación básica (70).

■ Epidemiología

Se ha observado una disminución significativa de la tasa de colectomía de 4.2 a 3.3 por 100 000 personas-año de 1997 a 2009 ($p < 0.01$) en pacientes con CUCI relacionada con el uso de inmunomoduladores y terapia biológica.¹ En otro estudio se documentó una disminución significativa de las tasas de hospitalización en pacientes con EII entre 2000 y 2009 del 13.2% al 3.6%, respectivamente ($p < 0.001$).² Los costos hospitalarios de la atención de los pacientes hospitalizados con EII son muy variables: 8.5 millones de dólares en un año en 300 pacientes con EII en EU, es decir, 28 504 dólares por paciente. Dichos costos se incrementan debido a diversos factores, como comorbilidades, operaciones y múltiples hospitalizaciones.³

■ Genética

La susceptibilidad genética es un factor que cada año toma más fuerza en relación con el descubrimiento de nuevos genes vinculados con el desarrollo de EII. En este congreso se describieron múltiples genes relacionados con la susceptibilidad, como interleucina 12B, receptor de la interleucina 23, IRGM (autofagia), DMBT1 (tumor cerebral maligno) y PTPN2 (tirosina fosfatasa).⁴⁻⁷

■ Diagnóstico

La mayor parte de los estudios estuvo enfocada en técnicas de imagen para la evaluación de la actividad y complicaciones en la EC. Sin embargo, los marcadores serológicos y endoscópicos persisten vigentes con un enfoque pronóstico como evolución de la enfermedad, presencia de complicaciones, gravedad y respuesta al tratamiento médico en los pacientes con EII.⁸

Marcadores serológicos. Los anticuerpos anti-*Sacharomyces cerevisiae* (ASCAs) y los dirigidos contra la porina tipo C de la membrana externa de *E. coli* (anti-OmpC) fueron marcadores vinculados con un comportamiento más agresivo de la EC, como el patrón fistulizante, localización ileocolónica y falta de respuesta al tratamiento convencional.⁸ En otro estudio realizado en una población afroamericana con EII se evaluó la utilidad de los anticuerpos ASCAs, carbohidrato quitobiósido (ACCA), carbohidrato laminaribiósido (ALCA) y el carbohidrato manobiósido (AMCA). Los resultados mostraron que los pacientes que tenían al menos dos o más de estos anticuerpos presentaron

Correspondencia: Vasco de Quiroga No. 15, Col. Sección XVI. Del. Tlalpan, México, D.F. Tel.: 55 5573 3418. **Correo electrónico:** kazuofurusho@hotmail.com

con mayor frecuencia y de manera significativa la presencia de localización ileal, enfermedad perianal, patrón fistulizante sin estenosis y la necesidad de cirugía.⁹ Se evaluó un nuevo subtipo de los anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) que es el dirigido contra la proteinasa 3 y denominado Pr3-ANCA; dicho anticuerpo se evaluó en pacientes con EC y CUCI, el cual sólo se encontró en pacientes con CUCI y puede ayudar a diferenciar a pacientes con EC y CUCI.¹⁰ En otro estudio se evaluó la utilidad del anticuerpo dirigido contra la flagelina expresada por *Clostridial phylum* (anti-CBirl), el cual es un marcador serológico que parece predecir el desarrollo de enfermedad de Crohn en el reservorio ileal posterior a una proctocolectomía en pacientes con diagnóstico de CUCI en el día de la proctocolectomía.¹¹

Marcadores fecales. Son marcadores de inflamación a nivel fecal como la calprotectina, la cual es una proteína fijadora de calcio y cinc, secretada por granulocitos, monocitos y células epiteliales. La calprotectina permite identificar a pacientes con EII y síndrome de intestino irritable con concentraciones mayores a 150 µg/g. En un estudio presentado se demostró que la calprotectina tiene sensibilidad y especificidad del 92% y 94%, respectivamente, cualquiera que sea la localización de la EC, ya sea aislada en el intestino delgado, ileocolónica o colónica.¹²

Marcadores a nivel molecular. El auge de la biología molecular ha permitido identificar la expresión de diversos genes en la mucosa intestinal. En un estudio se encontró la expresión diferencial de dos genes que participan con la permeabilidad intestinal en pacientes con EII. La expresión del gen *disc large homologue 5* (DLG5) estuvo aumentada de manera significativa en pacientes con CUCI en comparación con el grupo control sano, mientras que la expresión del gen *carnitine organic cation transporter* (OCTN) estuvo disminuida de manera significativa en los sujetos con CUCI respecto del grupo control sano.¹³ En otro estudio encontraron que existe un perfil genético de expresión en sangre específico, el cual incluyó a los genes ABR, ACTB, ACTR1A, GATA3, HRAS, KRAS y LLGLG2 para pacientes con EII y que es diferente para personas con síndrome de intestino irritable y diarrea crónica.¹⁴

Radiología. En los últimos años ha cobrado auge la utilidad que tienen diversos métodos radiológicos para la evaluación de la actividad y presencia

de complicaciones locales en pacientes con EII. Se presentaron numerosos trabajos en los cuales evaluaron el uso de la enterotomografía con dosis bajas de radiación, es decir, con una reducción del 74% de radiación con respecto a la tomografía convencional. En este estudio se demostró que la calidad de las imágenes fue la misma en relación con la tomografía convencional para la detección de complicaciones vinculadas con la EC y con menos radiación.¹⁵ Por otro lado, se presentaron trabajos acerca del uso de la enterorresonancia magnética nuclear para evaluar datos de actividad de EC en un plano ileocolónico; se evaluó a un total de 32 pacientes con EC y se confirmaron los hallazgos por endoscopia. Este estudio reveló que la enterorresonancia tiene buena correlación con los hallazgos endoscópicos para la detección de úlceras y la presencia de estenosis, además de que aporta el engrosamiento y reforzamiento transmural del intestino.¹⁶ En otro estudio también demostraron que la enterorresonancia tiene la misma capacidad para la detección de lesiones en la mucosa en pacientes con EC.¹⁷

■ Tratamiento

En esta área se presentaron avances importantes, desde el tratamiento convencional hasta el biológico, así como nuevas terapéuticas que han demostrado su efectividad en estudios preliminares para su potencial uso en el futuro.

Terapia convencional

Budesonida MMX en CUCI. En dos estudios diferentes multicéntricos aleatorizados y controlados con placebo se estudió a un total de 1 020 pacientes con CUCI con actividad de leve a moderada. En ambos estudios se observó que la administración de budesonida MMX una vez al día fue capaz de inducir la remisión clínica de manera significativa en el 17% en comparación con el 4.5% del grupo placebo en individuos con CUCI y actividad de leve a moderada.^{18,19}

Azatioprina en CUCI. En un estudio se evaluaron los factores vinculados con el uso de azatioprina en 180 pacientes con CUCI; dichos factores relacionados de manera significativa fueron los siguientes: a) ex fumador ($p < 0.002$; RM, 3.84); b) hospitalización al diagnóstico ($p < 0.03$; RM, 2.44); c) uso de esteroides en los primeros seis meses

al diagnóstico ($p < 0.001$; RM, 13.52) y d) positividad a los ANCA ($p < 0.001$; RM, 4.67).²⁰

Terapia biológica antifactor de necrosis tumoral alfa

En la actualidad existen tres agentes biológicos dirigidos contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α): infliximab, adalimumab y certolizumab pegol; éstos han demostrado ser eficaces y seguros en el tratamiento de pacientes con EII.

Ciclosporina o infliximab en CUCI. Se presentó el primer estudio clínico, multicéntrico y aleatorizado que comparó la ciclosporina y el infliximab en pacientes con CUCI grave refractarios al tratamiento sistémico con esteroides. Se incluyó a un total de 111 pacientes que se aleatorizaron para recibir ciclosporina intravenosa a dosis de 2 mg/kg/día por siete días y después ciclosporina oral por 98 días o infliximab a dosis de 5 mg/kg a las semanas cero, dos y seis. La tasa de respuesta clínica al día siete fue del 84% en el grupo con ciclosporina y del 86% en el grupo con infliximab. Al día 98, 10 pacientes con ciclosporina y 13 con infliximab se colectomizaron. En relación con los episodios adversos, se presentaron en nueve pacientes con ciclosporina y 16 con infliximab. En conclusión, la ciclosporina y el infliximab poseen una efectividad igual y son seguros en el tratamiento de pacientes con CUCI grave refractarios a los esteroides intravenosos.²¹

Monoterapia o tratamiento combinado en CUCI. El infliximab es un anticuerpo monoclonal quimérico con origen humano en 75% y murino en 25%; su mecanismo de acción está enfocado en la neutralización del TNF- α y la inducción de apoptosis. En relación con este anticuerpo, el estudio *UC Success* evaluó la eficacia y seguridad para inducción y mantenimiento de la remisión en 231 pacientes con CUCI, quienes se aleatorizaron en tres grupos para recibir monoterapia con infliximab, terapia combinada (infliximab más azatioprina) y monoterapia con azatioprina. Los pacientes se evaluaron hasta la semana 16 y se encontró que los individuos que recibieron la terapia combinada (infliximab más azatioprina) o monoterapia con infliximab, en comparación con la monoterapia con azatioprina, presentaron tasas más elevadas de respuesta clínica (77% o 69% vs 50%, respectivamente) y mejor cicatrización de la mucosa (63% o 55% vs 37%, respectivamente). En cuanto a la suspensión del uso de esteroides, el

tratamiento combinado fue superior en comparación con ambas monoterapias a base de infliximab y azatioprina (40% vs 22% y 24%, respectivamente, a la semana 16 de seguimiento). En cuanto a la tasa de infecciones oportunistas y neoplasias, éstas fueron similares en los tres grupos.²²

Adalimumab en CUCI. El adalimumab es un anticuerpo completamente humano IgG1 dirigido contra el TNF- α . Su mecanismo de acción es la inducción de apoptosis. Se presentó un estudio que incluyó a 494 pacientes con CUCI moderada a grave y se aleatorizaron para recibir adalimumab con esquema de inducción de 160 mg SC a la semana cero, 80 mg SC a la semana dos y después 40 mg SC cada dos semanas o placebo. La tasa de respuesta y la remisión clínica, así como la cicatrización de la mucosa, fueron estadísticamente significativas y superiores en el grupo que recibió adalimumab respecto del placebo. La suspensión de esteroides se alcanzó antes de la semana 52 en el 13.3% del grupo con adalimumab en comparación con el 5.7% del grupo placebo. No se observó incremento de la frecuencia de infecciones y neoplasias incluido el linfoma.²³

Nuevos tratamientos

Ustekimumab en enfermedad de Crohn. El ustekimumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad P40 de las interleucinas 12 y 23. En un estudio de fase 2b se evaluó la seguridad y eficacia de este anticuerpo en 526 pacientes con enfermedad de Crohn y actividad de moderada a grave no respondedores o intolerantes al tratamiento anti-TNF- α . Todos los pacientes se aleatorizaron para recibir ustekimumab por vía intravenosa a dosis de 1, 3 o 6 mg/kg o placebo. La respuesta clínica se alcanzó de manera significativa en los grupos que recibieron ustekimumab en todas las dosis con 36.8% comparado con el 23.5% del grupo placebo ($p < 0.05$) a la semana ocho. La tasa de episodios adversos graves fue similar en todos los grupos de tratamiento. La administración de ustekimumab induce y mantiene la respuesta clínica a la semana ocho en personas con enfermedad de Crohn no respondedores o intolerantes a la terapia anti-TNF- α .²⁴

rHuMab beta 7 en CUCI. Es un anticuerpo dirigido contra la subunidad β 7 de las integritinas humanas que son moléculas de intervienen en la adhesión y migración celular de leucocitos

polimorfonucleares. Es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el cual se incluyó a un total de 48 pacientes con CUCI, con actividad de moderada a grave. Los pacientes se aleatorizaron para recibir una sola dosis de anti- β 7 por vía intravenosa a dosis de 0.3, 1, 3 o 10 mg/kg o placebo. La remisión clínica al día 71 se observó en el 20% del grupo con anti- β 7 comparado con el 0% del grupo placebo. Los episodios adversos fueron similares en ambos grupos.²⁵

CP-690 550, inhibidor de cinasa janus oral en CUCI. El inhibidor de cinasa janus (JAK) oral permite bloquear la producción de numerosas interleucinas, como 2, 4, 7, 9, 15 y 21. En este estudio de fase 2, multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, se evaluó a 194 pacientes con CUCI moderada a grave, quienes recibieron CP-690 550 a dosis de 0.5, 3, 5 y 15 mg o placebo por vía oral dos veces al día por un total de ocho semanas. Las dosis que mostraron eficacia fueron de 5 y 15 mg con las cuales se observaron diferencias significativas entre el grupo de CP con el placebo en la respuesta clínica (27% y 38% en la dosis de 5 mg y 15 mg, respectivamente) y la remisión clínica (33% y 35% en las dosis de 5 mg y 15 mg, respectivamente). El tratamiento con CP fue efectivo y dependiente de la dosis y bien tolerado.²⁶

CP-690 550, inhibidor de cinasa janus oral en enfermedad de Crohn. En un estudio de fase 2, multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo se incluyó a 139 pacientes con enfermedad de Crohn con actividad moderada a grave que recibieron de manera aleatoria CP-690 550 a dosis de 1, 5 o 15 mg por vía oral o placebo durante cuatro semanas. No se observaron diferencias estadísticas en relación con los grupos de tratamiento con CP y placebo; las únicas diferencias se identificaron en relación con los marcadores como la proteína C reactiva y la calprotectina.²⁷

Inmunoterapia con factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en la enfermedad de Crohn. Es el primer estudio en el cual se evalúa la eficacia de la administración del TNF- α recombinante humano unido a una proteína KLH como transportador. Se evaluó a 21 pacientes con enfermedad de Crohn que recibieron TNF- α recombinante humano a dosis de 60, 180 y 360 μ g por vía intramuscular a los días cero, siete y 28. Con posterioridad, a los pacientes les midieron los anticuerpos contra el TNF- α y se observó que el 90% de los pacientes desarrolló dichos anticuerpos a las dosis de 180 y

360 μ g con respuesta clínica que se observó entre un 66% y 78% y la remisión clínica entre el 36% y 50% de la semanas cuatro a 12. La duración de dichos anticuerpos fue de tres a cuatro meses. Este trabajo demuestra una nueva conducta terapéutica para el tratamiento de pacientes con EII.²⁸

■ Conclusiones

Se presentaron múltiples avances en todas las áreas de la EII; sin embargo, el área terapéutica fue la que mostró más avances significativos, los cuales permitirán contar con algoritmos de tratamiento específicos y mejorar los desenlaces de los pacientes con EII, como la mejoría de la calidad de vida, reducción de la tasa de hospitalizaciones y operaciones. Además, nuevas terapias biológicas parecen ser prometedoras para su potencial uso en el futuro en pacientes con EII refractarios al tratamiento convencional y biológico con agentes anti-TNF- α .

Referencias

1. Kaplan G, De Silva S, Ma C, et al. Decreasing colectomy rates for ulcerative colitis patients following increased utilization of immunomodulators and biologics: a population-based time trend study. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl 1): S1263.
2. Taxonera C, Mendoza JL, Cruz-Santamaria DM, et al. Decreasing rates of hospital admissions for inflammatory bowel disease between 2000 and 2009. *Gastroenterology* 2011; 140 (Suppl 1): S1262.
3. Schwartz M, Mourabet ME, Saul MI, et al. The cost of inflammatory bowel disease inpatient care. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract Tu 1079.
4. Murdoch TB, Bernstein C, El-Galawaby H, et al. Analysis of inflammatory bowel disease-associated genetic variants in a healthy manitobian first nations cohort. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract Sa 1274.
5. Moon CM, Cheon JH, Shin DJ, et al. Associations between genetic variants in the IRGM gene and inflammatory bowel disease in korean population. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Su 1735.
6. Diegelmann J, Le Brass E, Goke B, et al. Identification of novel DMBT variants as susceptibility variants in Crohn's disease and ulcerative colitis. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract Sa 1282.
7. Wagner J, Glas J, Seiderer J, et al. Variants in the PTPN2 are associated with susceptibility to both Crohn's disease and ulcerative colitis in the German population. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract Sa 1291.
8. Mathieu N, Dumestre-Perard C, Kheav VD, et al. ASCA/OMPC are serological markers of Crohn's disease disability and prognosis. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract Mo 1979.
9. Ye M, Haffeman-Udagawa S, Liu L, et al. Distinctive diagnostic and prognostic value of antiglycan antibodies as serological IBD biomarkers in African American population. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract Mo 1974.
10. Mahler M, Seaman A, Bogdanos DP, et al. Pr3-ANCA in inflammatory bowel disease: a useful marker to differentiate ulcerative colitis and Crohn's disease? Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract Mo 1985.
11. Truta B, Li D, Mahadevan U, et al. Use of serological markers to predict Crohn's disease after ileal pouch anal anastomosis in patients diagnosed with ulcerative colitis at the time of operation. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract Mo 1983.
12. Jensen MD, Kjeldsen JJ, Nathan T. Fecal calprotectin is equally sensitive in isolated colonic or small bowel Crohn's disease. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract Mo 1975.

13. Yamamoto-Furusho JK, Mendivil-Rangel EJ, Fonseca-Camarillo GC, et al. Differential expression of disc large homologue 5 (DLG5) and carnitine organization transporter (OCTN) genes in patients with ulcerative colitis. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract Su 1174.
14. Horst SN, Swartz DA, Beaulieu DB, et al. A pilot study exploring the utility of gene expression profiling to differentiate Crohn's disease from ulcerative colitis and IBD from irritable bowel syndrome in patients with chronic diarrhea. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Mo 1978.
15. Craig OF, O'Neill SB, Leong S, et al. A prospective trial of low dose computerized tomography (CT) with iterative reconstruction vs. conventional CT in Crohn's disease. Sesión de trabajos orales AGA Research Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract 340.
16. Fiorino G, Bonifacio C, Padrenostro N, et al. A prospective comparison between 1.5t magnetic resonance and 3t magnetic resonance in ileocolonic Crohn's disease: a single center experience. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract Mo 1994.
17. Hyun SB, Naganuma M, Nagahori M, et al. MR enterocolonography demonstrates comparative ability to endoscopy for the simultaneous assessment for small and large intestinal lesions in Crohn's disease. Sesión de trabajos orales AGA Research Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract 339.
18. Sandborn WJ, Travis S, Danese S, et al. Budesonide MMx for induction of remission of mild to moderate ulcerative colitis: data from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in Europe, Russia, Israel and Australia. Sesión de trabajos orales AGA Topic Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract 292.
19. Sandborn WJ, Travis S, Moro L, et al. Budesonide MMx for induction of remission of mild to moderate ulcerative colitis: data from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study in North America and India. Sesión de trabajos orales AGA Research Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract 746.
20. Herrera de Guise C, Chavez-Ayala A, Yamamoto-Furusho JK. Factors associated with use of azathioprine in patients with ulcerative colitis. Sesión de carteles presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract Tu 1302.
21. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Cyclosporine versus infliximab in severe acute ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: randomized trial. Sesión plenaria de la AGA presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract 619.
22. Pannacione R, Ghosh S, Middleton S, et al. Infliximab, azathioprine, infliximab + azathioprine for treatment of moderate to severe ulcerative colitis: The UC Success Trial. Sesión AGA Distinguished Abstract Plenary presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract 835.
23. Sandborn WJ, Van Assche GA, Reinisch W, et al. Induction and maintenance of clinical remission by adalimumab in patients with moderate to severe ulcerative colitis. Sesión de trabajos orales AGA Research Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract 744.
24. Sandborn WJ, Gasink C, Gao LL, et al. A multicenter, randomized, double-blind placebo-controlled phase 2b study of ustekinumab a human monoclonal antibody to IL12/IL23p40 in patients with moderately to severely active Crohn's disease: results through week 22 from Certifi trial. Sesión AGA Distinguished Abstract Plenary presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract 592.
25. Rutgeerts P, Fedorak RN, Hommes DW, et al. A phase 1 study of rHuMab Beta 7 in moderate to severe ulcerative colitis. Sesión de trabajos orales AGA Research Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract 748.
26. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Phase 2 study of CP-690,550, an oral janus kinase inhibitor in active ulcerative colitis. Sesión AGA Distinguished Abstract Plenary presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract 594.
27. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, et al. Phase 2 study of CP-690,550, an oral janus kinase inhibitor in active Crohn's disease. Sesión de trabajos orales AGA Research Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract 745.
28. Vandepapeliere P, Malan F, Rogler G, et al. Safety, immunogenicity, and clinical phase I-II results of TNF alpha kinoid immunotherapeutic in Crohn's disease patients. Sesión de trabajos orales AGA Research Forum presentada en DDW 2011; mayo 7-10; Chicago, IL, USA. Abstract 743.