



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



TRASTORNOS INTESTINALES Y OBESIDAD

Enfermedad inflamatoria intestinal

J. K. Yamamoto-Furusho

Clinica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Recibido el 27 de mayo de 2014; aceptado el 13 de junio de 2014

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye a la colitis ulcerosa crónica inespecífica (CUCI) y la enfermedad de Crohn (EC) que se caracterizan por ser padecimientos inflamatorios crónicos con remisiones y exacerbaciones así como de etiología aún desconocida y origen multifactorial (factores genético, ambiental e inmunológico). Las áreas de la EII que presentaron mayores avances fueron la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento.

Fisiopatología

Uno de los componentes para que se desarrolle la EII es la susceptibilidad genética. Se han descrito 163 genes asociados al desarrollo de la EII. En un estudio se identificaron 13 diferentes genes (CD28, TNFRSF1A, CTLA4, IRF4, PRKCQ, UBASH3A, NFKBIZ, CD44, ZEB2, ZNF366, TSPAN32, CD27 y CCL20) en la población asiática comparada con población caucásica¹. En un estudio de 1117 pacientes con CUCI grave que requirieron colectomía se encontraron diversos genes asociados tales como MHC, BACH2, ORMDL3, GPR12, ORMDL3, SPRED2, TNFRSF14, IFNG, ATG5/PRDM1, TRAF3IP2, TNFSF15 y TRAF1/C5².

Por otro lado, en relación al aspecto inmunológico, se documentó el papel de diversas interleucinas (IL) con acción inmunomoduladora que pertenecen a la familia de la IL10

como la IL-19 e IL-24, las cuales estuvieron incrementadas en intestino y células periféricas de pacientes con EC³. Se evaluó el papel de la IL-34 que es producida por los fibroblastos intestinales en pacientes con EC encontrándose elevación en la expresión génica y proteica de la IL-34 en enfermos con actividad comparados con los controles⁴. La familia de los PPARs estuvo asociada con la respuesta favorable al tratamiento con monoterapia de 5-ASA con sobreexpresión del PPAR alfa y un curso clínico leve con el incremento de PPAR gamma en mucosa colónica⁵.

Diagnóstico

Los marcadores a nivel fecal, radiológico e histológico están contribuyendo de manera importante en la evaluación de pacientes con EII, específicamente en la determinación de la actividad y la respuesta al tratamiento médico.

La enterorresonancia magnética se ha incorporado como una herramienta útil en la evaluación de los pacientes con EC así como los marcadores de inflamación a nivel fecal como la calprotectina, una proteína fijadora de calcio y zinc secretada por granulocitos, monocitos y células epiteliales. En un estudio que incluyó 120 pacientes con EC en donde correlacionaron el índice de MaRIA que evalúa la actividad por enterorresonancia (engrosamiento y reforzamiento de la pared, presencia de úlceras, edema, abscesos, fístulas y longitud de segmento afectado) con los niveles de

Autor de correspondencia: Vasco de Quiroga 15. Colonia sección XVI. Tlalpan. México, D.F. Teléfono: 55 55 73 34 18.
Correo electrónico: kazuofurusho@hotmail.com (J. K. Yamamoto-Furusho)

calprotectina fecal, se encontró una correlación moderada ($r^2 = 0.45$, $p < 0.001$) entre los datos de actividad de la enterorresonancia con un valor de corte de calprotectina fecal de $166 \mu\text{g/g}$ así como en la diferenciación de patrón inflamatorio vs. fibrótico^{6,7}. En otro estudio se confirmó la correlación que existen entre el índice de MaRIA y el índice endoscópico simple de la EC con una buena correlación ($r^2 = 0.57$, $p = 0.018$) y no hubo correlación entre el CDAI y el índice endoscópico⁸.

Novedosos marcadores fecales de inflamación se han descrito como la lactoferrina y la S100A12. En un estudio de 163 pacientes con EC y resección intestinal en el que determinaron tres biomarcadores fecales (calprotectina, lactoferrina y S100A12) y se efectuó colonoscopia a los 6 y 18 meses para evaluar recurrencia endoscópica de EC, se encontró que la recurrencia endoscópica fue del 42% a los 18 meses, la calprotectina fecal a un valor de corte de $100 \mu\text{g/g}$ fue superior a la lactoferrina fecal y al S100A12 para la detección de recurrencia endoscópica de EC⁹.

A finales de 2013 surgió el interés de evaluar desenlaces histológicos en pacientes con EII. En un estudio en el que se evaluaron 64 pacientes con EC y se consideraron 5 hallazgos histológicos (erosiones, criptitis, absceso de cripta, incremento de polimorfonucleares en la lámina propia e incremento de eosinófilos en la lámina propia), se demostró que los pacientes con estos hallazgos presentaron significativamente mayor recaída ($p = 0.006$) comparado con aquellos que no tuvieron ninguno de los hallazgos¹⁰. En otro estudio, se evaluaron la prevalencia y los factores predictores de remisión histológica en pacientes con CUCI encontrándose que sólo 10.1% tuvieron remisión histológica completa y 32.2% tuvieron remisión histológica segmentaria. Los factores predictores asociados a la remisión histológica fueron la presencia de proctitis ($p = 0.002$), tabaquismo activo ($p = 0.04$) y edad al diagnóstico menor a 16 años ($p = 0.02$)¹¹.

Tratamiento

Embarazo y terapia biológica El registro PIANO corresponde a una cohorte prospectiva de 1,289 embarazadas con EII de las que 1,097 finalizaron el embarazo y de ellas 554 fueron tratadas con terapia biológica (239 infliximab, 174 adalimumab, 99 certolizumab y 42 natalizumab). En esta cohorte se encontró que no existió incremento en el riesgo de desarrollo de tipo alguno de infección incluyendo otitis en los hijos de madres expuestas a biológicos en el tercer trimestre de embarazo a los 4, 9 y 12 meses de seguimiento posterior al nacimiento¹².

Niveles de 6-tioguaninas en pacientes con terapia combinada Un estudio transversal que incluyó a 72 pacientes con EII quienes estaban recibiendo tratamiento combinado a base de infliximab más tiopurinas (azatioprina o 6-mercaptopurina) por más de 4 meses, mostro una correlación significativa entre los niveles de 6-tioguaninas y de infliximab ($r^2 = 0.47$, $p < 0.0001$). Un valor de 6-tioguanina $\geq 125 \text{ pmol}$ fue el mejor predictor de niveles de infliximab (ROC: 0.82, $p = 0.002$). Los pacientes con niveles $< 125 \text{ pmol}$ presentaron con mayor frecuencia anticuerpos anti-infliximab (RM: 1.3; IC 95%: 2.3-72.5, $p < 0.01$)¹³.

Nuevos tratamientos

Tralokinumab Este anticuerpo humanizado tipo IgG4 inhibe selectivamente la IL-13. En un estudio europeo multicéntrico, clínico controlado fase 2 participaron 111 pacientes que fueron asignados de forma aleatoria para recibir cada 15 días tralokinumab 300 mg por vía subcutánea o placebo por un total de 12 semanas; los resultados mostraron que existió respuesta clínica en el 38% del grupo con tralokinumab comparado con el 33% con placebo ($p = 0.41$). La remisión clínica fue del 18% vs. 6% respectivamente ($p = 0.03$) y la cicatrización de la mucosa del 32% vs. 20% respectivamente ($p = 0.10$)¹⁴.

Vedolizumab. Es un anticuerpo monoclonal dirigido contra las integrinas $\alpha 4\beta 7$ recientemente aprobado por la FDA y la EMEA para el tratamiento de la EC y CUCI. En un análisis de los estudios GEMINI 2 y 3 en los cuales participaron pacientes con EC que habían tenido falla al tratamiento anti-TNF, se documentó que en quienes recibieron vedolizumab la respuesta y remisión clínica a la semana 10 fueron significativamente mayores que en aquellos con placebo¹⁵.

Eldelumab. Anticuerpo monoclonal dirigido contra la quimiocina 10 (anti-IP10). En un estudio clínico controlado fase IIB en el que se incluyeron 273 pacientes con CUCI refractarios a tratamiento convencional, quienes fueron asignados de forma aleatoria para recibir tratamiento a base de eldelumab a dosis de 15 y 25 mg/kg y evaluados a la semana 11, los resultados mostraron que la respuesta y remisión clínica no fueron significativas entre los pacientes que recibieron eldelumab comparado con placebo. Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos¹⁶.

Anti-integrina $\alpha 4$ oral (AJM300). Esta pequeña molécula que inhibe la integrina $\alpha 4$ fue evaluada en un estudio clínico aleatorizado, controlado con placebo, multicéntrico llevado a cabo en Japón, que incluyó a 102 pacientes con CUCI moderada. Los resultados mostraron una respuesta clínica del 62.7% vs. 25.5% en el grupo con AJM300 comparado con placebo (RM: 5.35; IC 95%: 2.23-12.82; $p = 0.0002$). La remisión clínica en la semana 8 fue de 23.5% vs. 3.9% (RM: 7.81; IC 95%: 1.64-37.24; $p = 0.0099$) y la cicatrización de la mucosa a la semana 8 fue del 58.8% vs. 29.4% (RM: 4.65; IC 95%: 1.81-11.90; $p = 0.0014$) en el grupo AJM300 comparado con placebo respectivamente¹⁷.

Conclusiones

Existen avances importantes en la identificación de nuevos genes e interleucinas involucradas en la fisiopatología de la EII. Mayor evidencia apoya el uso de estudios no invasivos como la calprotectina y la enterorresonancia en la evaluación de actividad de la EC. Una nueva meta terapéutica es la remisión histológica en pacientes con EII ya que reduce el riesgo de recaídas. Finalmente, nuevos tratamientos con diferentes blancos terapéuticos están en estudio.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este trabajo.

Conflicto de intereses

El Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho es miembro del Advisory Board, Líder de opinión y ponente para Abbvie Laboratories de México, Abbvie Internacional, Takeda Internacional, Takeda México, Pfizer Internacional y Janssen Cilag de México. Es líder de opinión y ponente para Farmasa y Ferring. Asesor de investigación para UCB México. Investigador principal para el proyecto clínico IM 129-005 en CUCI para Bristol-Myers México de donde recibe fondos de investigación.

Bibliografía

- van Sommeren S, International IBD Genetics Consortium. Trans-ethnic association study of IBD identifies 14 new disease loci and demonstrates pervasive sharing of genetic risk factors and phenotypic features between Europeans and non-Europeans. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 mayo 3- 6 de mayo; Chicago, IL. 784.
- Haritunians T, Li D, Yan X, et al. Genetic variation associated medically refractory ulcerative colitis requiring colectomy. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 mayo 3- 6 de mayo; Chicago, IL. 127.
- Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, Yamamoto-Furusho JK. Interleukins 19 and 24 are highly expressed in the intestine and peripheral blood cells from Crohn's disease. Sesión en cartel presentada en: DDW; 2014 mayo 3- 6 de mayo; Chicago, IL. Tu1714.
- Yoshino T, Matsuura M, Nakase H. Involvement of IL-34 in intestinal inflammation of Crohn's disease. Sesión en cartel presentada en: DDW; 2014 mayo 3- 6 de mayo; Chicago, IL. Tu1741.
- Yamamoto-Furusho JK, Jacintez-Cazares M, Fonseca-Camarillo G. Peroxisome proliferator-activated receptors alpha and gamma are associated with favorable response to 5-aminosalicylates and mild clinical course of ulcerative colitis. Sesión en cartel presentada en: DDW; 2014 mayo 3- 6 de mayo; Chicago, IL. Su1364.
- Sandborn W, Higgins P, Rimola J, et al. A multicenter study to evaluate magnetic resonance enterography for selection of Crohn's disease patients for inclusion into a therapeutic clinical trial. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 mayo 3- 6 de mayo; Chicago, IL. 254.
- Cerrillo E, Beltran B, Pous S, et al. Is fecal calprotectin (FC) a useful tool for screening MR-enterography in inflammatory small bowel Crohn's. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 mayo 3- 6 de mayo; Chicago, IL. 256.
- Rimola J, Sandborn W, Higgins P, et al. Feasibility, precision and reproducibility of mr enterography for detection of inflammation in Crohn's disease. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 mayo 3- 6 de mayo; Chicago, IL. 995.
- Wright EK, De Cruz P, Kamm MA, et al. Faecal calprotectin is superior to faecal lactoferrin and S100A12 as a surrogate marker for post-operative Crohn's disease endoscopic recurrence. Prospective longitudinal endoscopic validation. Results from the POCER Study. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 mayo 3- 6 de mayo; Chicago, IL. 998.
- Brennan G, Melton SD, Spechler SJ, Feagins LA. Clinical implications of histologic abnormalities in ileocolonic biopsy of Crohn's Patients in clinical remission. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 mayo 3- 6 de mayo; Chicago, IL. 255.
- Christensen B, Erlich J, Hanauer SB, Rubin DT. Histological normalization in ulcerative colitis: a new treatment outcome. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 mayo 3- 6; Chicago, IL. 997.
- Mahadevan U, Martin CF, Dubinsky M, et al. Exposure to anti-TNFa therapy in the third trimester of pregnancy is not associated with increased adverse outcomes: results from the PIANO Registry. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 mayo 3- 6 de mayo; Chicago, IL. 960.
- Yarur A, Kubiliun M, Drake K, et al. Higher 6-thioguanine nucleotide concentrations are associated with higher trough levels of infliximab in patients on combination therapy. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 mayo 3- 6 de mayo; Chicago, IL. 788
- Danese S, Rudzinski JC, Brandt W, et al. Tralokinumab (CAT-354), an interleukin 13 antibody, in moderate to severe ulcerative colitis: a phase 2A randomized placebo-controlled study. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 mayo 3- 6; Chicago, IL. 863.
- Sands BE, Sandborn W, Rutgeerts PJ. Efficacy of vedolizumab induction therapy in patients with Crohn's disease who have experienced tumor necrosis factor antagonist failure or are tumor necrosis factor antagonist naïve. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 mayo 3- 6; Chicago, IL. 864.
- Sandborn W, Colombel JF, Ghosh S, et al. Phase IIB, randomized, placebo-controlled evaluation of the efficacy and safety of induction therapy with eldelumab (Anti-IP10 antibody) in patients with active ulcerative colitis. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 mayo 3- 6; Chicago, IL. 865.
- Watanabe M, Yoshimura N, Motoya S, et al. AJM300, an oral a4 integrin antagonist, for active ulcerative colitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2A study. Sesión oral presentada en: DDW; 2014 mayo 3- 6; Chicago, IL. 370.