



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



COLON Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Lo mejor de la *Digestive Disease Week (DDW) 2015* en enfermedad inflamatoria intestinal

F. J. Bosques-Padilla y E. I. González-Moreno

Centro Regional para Estudio de las Enfermedad Digestivas, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Universidad Autónoma de Nuevo León

Recibido el 1 de junio de 2015; aceptado el 9 de junio de 2015

La *Digestive Disease Weekend (DDW)* de este año se realizó en la ciudad de Washington, Estados Unidos, en el mes de mayo, en donde, como es habitual, se presentaron trabajos muy interesantes en los distintos campos de la gastroenterología. En particular, en enfermedad inflamatoria intestinal (EII) hubo avances en cuanto a su fisiopatología, diagnóstico, tratamiento y pronóstico. A continuación se presentan 12 trabajos claves en EII.

La distinción entre la colitis ulcerativa (CU) y enfermedad de Crohn (EC) es un reto con implicaciones de manejo y pronóstico relevantes. Se sabe que la CU está condicionada por linfocitos cooperadores tipo 2 (Th2) y en EC por células Th1. El objetivo de este estudio fue analizar el potencial de discriminación de los subtipos de células T CD4+ en la lámina propia (LP) en los pacientes con EII. Se obtuvieron células mononucleares de la LP de la mucosa intestinal de 72 pacientes con EII activa (EC 46, CU 26). Por citometría de flujo se detectó los subtipos de células T CD4+, caracterizados por citocinas y factores de transcripción clave (IFN y T-bet para Th1, IL13 y Gata3 para Th2). Considerando los cuatro marcadores de linfocitos T CD4+ se generó un área bajo la curva de 0.945 (0.870-1.000), confirmando que los subtipos de células T CD4+ pueden distinguir entre CU y EC.¹

Un grupo de Chicago busca optimizar la producción de nucleótidos de 6-tioguanina adicionando alopurinol y así mejorar los resultados clínicos en la EII. Su premisa es que 15% de

los pacientes con EII que no responden a azatioprina (AZA) o mercaptopurina (MP) metabolizan MP a 6-metilmercaptopurina (6MMP) en lugar de 6-tioguanina (6TGN). Los pacientes fueron asignados a una dosis de 50 o 100 mg/día de alopurinol y se ajustó 25% la dosis de tiopurina. Se encontró que la combinación de alopurinol-tiopurina a las 24 semanas optimiza con seguridad y eficacia la producción de 6TGN y reduce los niveles de 6MMP, sin toxicidad adicional, y disminuye la dependencia a esteroides. No hubo diferencia en la eficacia entre ambas dosis de alopurinol.²

No hay estudios acerca del papel del metotrexate parental (MTX) en la CU. Para ello se realizó un estudio prospectivo controlado, aleatorizado, doble ciego de MTX intramuscular o subcutáneo a una dosis de 25 mg/semana vs. placebo en pacientes con CU-dependiente de esteroide. Se incluyeron 111 pacientes. Las tasas de éxito en la semana 16 fueron de 32% con MTX vs. 20% con placebo (IC 95%: -4.0% a +28.1%; p = 0.15). La remisión clínica sin esteroides, otro IS (inmunosupresor), anti-TNF (tumor necrosis factor) o colectomía en la semana 16 se observó en 42% con MTX vs. 23.5% con placebo (IC 95%: 1.1% a 35.2%; p = 0.04). La curación de la mucosa se observó en 35% de los pacientes con MTX vs. 25.5% con placebo (IC 95%: -7.5% a +26.5%; p = 0.28). El tratamiento con MTX no fue superior al placebo para el objetivo principal; sin embargo, sí induce la remisión clínica sin esteroides en un porcentaje mayor.³

El adalimumab (ADA) y el infliximab (IFX) están aprobados para el tratamiento de CU moderada a severa. En un estudio retrospectivo de pacientes con CU que iniciaban ADA (380) o IFX (424) se demostró una mejoría sustancial similar desde el inicio del tratamiento hasta el seguimiento en las medidas de eficacia y de utilización de recursos con ambos agentes, concluyendo que son equivalentes.⁴

La ciclosporina (Cys) y el IFX son eficaces para inducir la remisión en pacientes con CU refractaria a esteroides. Un meta-análisis que incluyó cinco estudios con 162 (IFX) y 127 (Cys) pacientes analizó a 3 meses la tasa de colectomía. El riesgo relativo (RR) combinado fue 0.512 (IC 95%: 0.285 a 0.919, $p = 0.025$), demostrando que a 3 meses la tasa de colectomía fue más baja para IFX.⁵

En el mismo sentido, un grupo francés participó en el ensayo *Cyclosporine with Infliximab in Steroid-refractory Severe Attacks of Ulcerative Colitis* (CYSIF), donde la Cys no fue más eficaz que IFX para lograr la remisión a corto plazo y poder evitar una colectomía. En este estudio se evaluó el seguimiento a largo plazo de esta cohorte. Se aleatorizaron 115 pacientes con CU aguda severa cortico-refractaria después de 5 días de metilprednisolona para recibir Cys o IFX. La mediana de seguimiento fue de 5 años. Las curvas de supervivencia libre de colectomía fueron similares (Cys $61 \pm 7\%$ vs. IFX $65 \pm 7\%$), confirmando, a largo plazo, la eficacia y seguridad similar de estos dos agentes.⁶

En un estudio piloto realizado en China se buscó evaluar la eficacia y seguridad del trasplante de microbiota fecal (TMF) en CU-dependiente de esteroides. Fue un estudio prospectivo donde 8 de 14 (57.1%) pacientes lograron una mejoría clínica y libre de esteroides después del TMF. El 28.6% mantuvo remisión a largo plazo. No hubo eventos adversos graves. El beneficio del TMF puede deberse a la reconstrucción y el mantenimiento de la microbiota intestinal.⁷

En otro trabajo los autores afirman que recibir terapia con corticosteroides (CS) se asocia con un resultado pobre en los pacientes con CU de inicio en el adulto mayor. Para ello se integró una cohorte francesa que incluyó a 473 pacientes con CU > 60 años de edad al diagnóstico. El resultado clínico de los pacientes tratados con CS se comparó con los pacientes que no recibieron CS; 33% recibió CS. En el grupo CS, la proctitis fue menos y la pancolitis más frecuente (21 y 36% vs. 32 y 21%, respectivamente: $p < 10^{-2}$). La tasa de colectomía fue mayor en el grupo CS (13 vs. 4%, $p = 10^{-3}$). El número total de reactivaciones y hospitalizaciones, y el tiempo de estancia hospitalaria fue mayor en el grupo CS ($p < 10^{-4}$). En este grupo de pacientes se debe considerar de forma temprana el uso de IS o anti-TNF.⁸

El papel de la infección por *Clostridium difficile* en la evolución y pronóstico de la CU fue explorado por los autores de este trabajo. Para ello se determinó el riesgo de infección por *C. difficile* después del diagnóstico de CU, el efecto del diagnóstico de *C. difficile* y el riesgo de colectomía y de complicaciones posoperatorias. Se utilizaron cuatro bases de datos para identificar a pacientes con diagnóstico reciente de CU desde 2003 hasta 2009 ($n = 1,754$). El riesgo acumulado del diagnóstico de *C. difficile* en 1, 3 y 5 años después del diagnóstico de CU fue de 1.8% (IC 95%: 1.2 a 2.5%), 2.8% (IC 95%: 2.0 a 3.7%) y 3.4% (IC 95%: 2.5 a 4.6%), respectivamente. El riesgo de colectomía fue mayor con *C. difficile* (Hazard Ratio = 2.36; IC 95%: 1.47 a 3.80) y se asoció con un mayor riesgo de complicaciones posoperatorias (OR = 4.84; IC 95%: 1.28 a 18.35).⁹

Otros autores, usando la cohorte de pacientes del estudio PURSUIT-SC (*The Program of Ulcerative Colitis Research Studies Utilizing an Investigational Treatment Subcutaneous*) con CU activa moderada a severa, buscaron definir la utilidad de las pruebas de tamizaje para tuberculosis (TB) latente, siendo evaluados con PPD e IGRA antes de recibir golimumab (GLM). Antes del tratamiento, 1,283 pacientes tenían tamizaje con IGRA y PPD. El 8.7% tenía al menos una prueba positiva para TB latente (6.2% con resultados positivos sólo por PPD, 3.7% sólo por IGRA y 1.2% en ambas pruebas). Entre los pacientes IGRA(+), 31.3% tenía PPD(+). Entre los pacientes con PPD(+), 19% tenía IGRA(+). El 40.5% había recibido previamente BCG; en este grupo, el PPD(+) fue de 10.4 vs. 5% para IGRA. Entre los pacientes que no habían recibido BCG, 19.9% tenía PPD(+) vs. 2.8% para IGRA. Se concluye que IGRA proporciona una mayor especificidad y sensibilidad en CU moderada a severa.¹⁰

El papel del microARN (miARN) y el ARN mensajero (mARN) fue explorado para identificar a los pacientes con CU y neoplasia de colon por un grupo de Chicago. Los autores habían identificado previamente RNA en mucosa sin displasia que distingue a los pacientes con CU y lesiones neoplásicas concomitantes. En este estudio se obtuvieron biopsias de mucosa de colon de pacientes con CU de larga evolución no inflamada y sin displasia ($n = 19$) o sin neoplasia remota ($n = 23$). Los sujetos con CU con neoplasia se agruparon por ambos perfiles de miARN y mARN, se compararon con aquéllos sin neoplasia y se logró identificar el miR-4728-3p como un marcador de cáncer; además se señaló que éste es un importante factor supresor en la carcinogénesis asociada a CU.¹¹

Por otro lado, se sabe que los pacientes con CU tienen niveles más bajos de vitamina D y que esto se correlaciona con aumento en hospitalizaciones, cirugía y cáncer de colon. Se ha demostrado un rol importante del receptor expresado en células mieloides (TREM); éste incluye dos receptores de superficie que se expresan en las células inmunes. TREM-1 es un promotor pro-inflamatorio y TREM-2 es un regulador negativo de la respuesta inflamatoria. Se investigó los efectos de la 1,25-dihidroxitamina D3 (VitD) en la expresión de TREM-1 y TREM-2 en los macrófagos derivados de monocitos aislados de pacientes con CU. La expresión de TREM-1 aumentó y la de TREM-2 disminuyó de manera dependiente después de la adición de VitD. Estos efectos paradójicos de la VitD ponen en duda su naturaleza antiinflamatoria y refuerzan la necesidad de aclarar sus propiedades inmunorreguladoras en EII.¹²

Financiamiento

No se recibió patrocinio para llevar a cabo este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

- Li J, Ueno A, Fort Gasia M, et al. Lamina Propria T Helper Cell Subsets Distinguish Between Ulcerative Colitis and Crohn's Disease [abstract]. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl. 1):S-436.

2. Friedman A, Brown SJ, Bampton P, et al. Adjunctive Allopurinol in Azathioprine/6-Mercaptopurine Non-Responders Optimizes 6-Thioguanine Nucleotide Production and Improves Clinical Outcomes in Inflammatory Bowel Disease: The Prospective, Multicenter, Double Blind, Dose-Ranging AAA Study [abstract]. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl. 1):S-277.
3. Carbonnel F, Colombel JF, Filippi J, et al. Methotrexate for Corticosteroid-Dependent Ulcerative Colitis: Results of a Placebo Randomized Controlled Trial [abstract]. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl. 1):S-140.
4. Sandborn W, Sakuraba A, Ozbay AB, et al. Comparison of Real-World Outcomes of Adalimumab (ADA) and Infliximab (IFX) for Patients with Ulcerative Colitis (UC) in the United States [abstract]. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl. 1):S-272.
5. Nayfe R, Abdelfatah MM, Haller N, et al. Outcome Measures of Rescue Therapy With Infliximab Versus Cyclosporine in Acute Severe Steroid-Refractory Ulcerative Colitis: A Meta-Analysis [abstract]. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl. 1):S-856-S-857.
6. Laharie D, Bourreille A, Branche J, et al. Long-Term Outcomes in a Cohort of Patients With Acute Severe Ulcerative Colitis Refractory to Intravenous Steroids Treated With Cyclosporine or Infliximab [abstract]. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl. 1):S-163.
7. Zhang F, Cui B, Li P, et al. Scheduled Sequential Therapy Based on Fecal Microbiota Transplantation in Steroid-Dependent Ulcerative Colitis: A Pilot Trial Study [abstract]. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl. 1):S-262.
8. Receiving Corticosteroids Therapy Is Associated with a Poor Outcome in Patients with Elderly-Onset Ulcerative Colitis: A Population-Based Study [abstract]. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl. 1):S-4.
9. Negron M, Barkema HW, Rezaie A, et al. Early Detection of *Clostridium difficile* Infection Impacts Disease Related Outcomes in Patients with Ulcerative Colitis Patients: A Population-Based Inception Cohort Study [abstract]. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl. 1):S-465.
10. Marano CW, Hsia EC, Xu S, et al. Interferon- γ Release Assay Versus Tuberculin Skin Test in Patients with Moderate-to-Severely Active Ulcerative Colitis: Results from the PURSUIT UC Program [abstract]. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl. 1):S-276.
11. Pekow J, Hutchison AL, Harrington K, et al. miRNA and mRNA Profiles from Nondysplastic Mucosa Distinguish UC Patients Harboring Remote Neoplasia and Uncover MiR-4728-3p, a Predicted Regulator of Focal Adhesion, As a Tumor Suppressor in UC [abstract]. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl. 1):S-181.
12. Chan R, Hung DY, Deane M, et al. Regulation of TREM-1 and TREM-2 Protein Expression by Vitamin D in Monocyte-Derived Macrophages from Ulcerative Colitis Patients [abstract]. *Gastroenterology* 2015; 148(4 Suppl. 1):S-697-S-698.