



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



COLON Y ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Enfermedad de Crohn: etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento

J. K. Yamamoto-Furusho

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

Recibido el 25 de mayo de 2015; aceptado el 10 de junio de 2015

Introducción

En la *Digestive Disease Week 2015* que se llevó a cabo en Washington se presentaron numerosos trabajos que muestran avances en la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

Etiopatogenia

Inmunología. Los avances en este campo han permitido la evaluación de nuevas citocinas que poseen propiedades inmunorreguladoras tales como las interleucinas (IL) 27, 35 y 37, las cuales se encontraron incrementadas de manera significativa a nivel de la expresión génica y proteica en pacientes con enfermedad de Crohn (EC) activa en comparación con el grupo en remisión y control. Es importante mencionar que las IL-35 y 37 son producidas por células B y T reguladoras a nivel periférico e intestinal, lo cual sugiere que son un mecanismo compensatorio para reducir el efecto inflamatorio de otras citocinas y podrían ser consideradas como blancos terapéuticos.^{1,2} En otro trabajo se encontró que las IL-36 alfa y gamma tienen un papel proinflamatorio en pacientes con EII ya que su expresión estuvo aumentada en aquéllos con actividad de la EII y parece estar mediada por la activación del factor nuclear kappa B (NF-kB).³ Se estudió la función de la interleucina IL-17A documentándose que se encuentra incrementada en la mucosa

intestinal de pacientes con EII y que esta interleucina IL-17A ejerce un efecto inmunomodulador a través de la inhibición en la producción de interleucinas inflamatorias como IL-6 e IL-8.⁴

Genética. Hasta la fecha se han descrito aproximadamente 163 genes asociados al desarrollo de EII. Recientemente se evaluó la utilidad de dichos marcadores genéticos con desenlaces clínicos en pacientes con EII. En un estudio se documentó que los alelos del HLA clase II, HLA-DRB1*11 y HLA-DRB1*15 fueron factores independientes para mantener niveles adecuados de infliximab en pacientes con EC.⁵ Por otro lado, se han evaluado marcadores a nivel de la mucosa ileal como Smad4, el cual se encuentra disminuido en pacientes con EC activa. Este gen es importante ya que tiene que ver con la regulación de Smad7, para lo cual se está probando un oligonucleótido anti-sentido vía oral que inhibe la vía del factor de crecimiento transformante.⁶

Diagnóstico

Marcadores serológicos. En un estudio realizado a 171 pacientes con EC que fueron sometidos a una resección intestinal con anastomosis del estudio POCER se les solicitó un perfil de anticuerpos a nivel serológico. Anticuerpos anti-neutrófilo (ANCA), anticuerpos anti-neutrófilo patrón perinuclear (pANCA), anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) IgA/IgG, anti-porina de *E. coli* (OmpC), anti-flagelina

(anti-CBir1), anti-flagelina A4 (anti-A4-Fla2) y anti-flagelina X (anti-Fla-X) fueron evaluados a los 18 meses de seguimiento. Se documentó que los pacientes con EC que fueron positivos a anti-Fla-X presentaron recurrencia temprana de la EC a los 6 meses, mientras que la positividad a los ANCA fue predictor de baja recurrencia de la enfermedad.⁷ En otro estudio se midieron los niveles séricos de alfa 1 anti-tripsina (ATT) y del factor estimulante de granulocitos (G-CSF) en 65 pacientes con EII y 40 controles sanos. Se encontró que los niveles de ATT se correlacionaron de manera significativa con los diferentes grados de actividad ($p < 0.03$) y la combinación de ATT y G-CSF mejoró la diferenciación entre enfermedad moderada y grave.⁸ La medición de lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilo B (NGAL) y metaloproteínasa tisular (MMP-9) a nivel sérico se realizó en 108 pacientes con EC activa y 43 controles sanos encontrándose dichos marcadores elevados en pacientes con EC activa comparados con controles sanos (77.6 vs. 25.5 ng/ml; $p < 0.001$). Es importante mencionar que NGAL-MMP-9 con valor de corte de 26.4 ng/ml se asoció con cicatrización de la mucosa (área bajo la curva = 0.79, sensibilidad 58%, especificidad 85%, VPP 56% y VPN 85%) y curación histológica (área bajo la curva = 0.73, sensibilidad 63% especificidad 84%, VPP 50% y VPN 90%).⁹ En otro estudio se evaluó el siguiente panel serológico: TNF α sérico, amphiregulin (AREG), epiregulin (EREG), heparin-binding EGF-like growth factor (HBEGF), hepatocyte growth factor (HGF), heregulin beta EGF domain (HRGB), betacellulin (BTC), epidermal growth factor (EGF) y transforming growth factor alpha (TGF α) para predecir recaídas en pacientes con EC posterior a la suspensión de la terapia con infliximab. Se encontró que la positividad a AREG fue un factor independientemente predictor de recaída posterior a la suspensión del tratamiento con infliximab [$p = 0.008$, RR: 8.1 (IC 95%: 1.7-38.1), sensibilidad 80%, especificidad 52%, VPP 22%, VPN 94%].¹⁰

Nuevas terapias

Anticuerpo anti-Mad-CAM. Es un anticuerpo dirigido a bloquear de manera específica el receptor Mad-CAM de las integrinas. El estudio OPERA incluyó a un total de 240 pacientes con EC que fueron aleatorizados para recibir anti-Mad-CAM a dosis de 22.5, 75 y 225 mg o placebo por vía subcutánea cada 4 semanas y su desenlace primario fue respuesta de mejoría de 70 puntos en el CDAI en la semana 8 o 12. Los resultados mostraron que no existieron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento y el grupo placebo ya que la respuesta clínica fue de 62, 65 y 58%, respectivamente, comparada con el placebo (59%), por lo que se concluye que este tipo de terapia biológica no fue efectiva para inducir la remisión en pacientes con EC y no se presentaron eventos adversos.¹¹

Mongersen. Es un oligonucleótido anti-sentido en contra de Smad7 oral que no se absorbe a nivel sistémico y se libera a nivel de íleon y colon. Es un estudio fase 2 multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en donde se incluyeron 166 pacientes con EC que fueron aleatorizados para recibir 10, 40 y 160 mg o placebo vía oral. Los resultados mostraron que los pacientes que recibieron las dosis de 40 y 160 mg presentaron remisión clínica significativa de 55% y 65%, respectivamente, comparada con 9.5%

del grupo placebo ($p < 0.001$) a la semana 2 y la respuesta clínica se mantuvo de manera significativa a las semanas 2, 4 y 12. No se presentaron efectos adversos. Por lo anterior, se concluye que Mongersen es una terapia efectiva y segura en pacientes con EC moderada a grave dependientes o refractarios a los esteroides.¹²

Eldelumab. Es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la quimiocina 10 (CXCL 10) a nivel intestinal. En un estudio fase II de 11 semanas los pacientes con EC fueron aleatorizados para recibir 10 o 20 mg/kg o placebo por vía intravenosa. La respuesta y la remisión clínica con eldelumab no fueron significativamente superiores comparadas con el grupo placebo. En el análisis por subgrupos, en pacientes que no fueron tratados previamente con anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) se encontró mejor tasa de respuesta y remisión clínica de 40 y 41% comparada con 23% del grupo placebo a la semana 11. No se presentaron eventos adversos. En conclusión, la administración de eldelumab sólo parece mostrar beneficio en los pacientes con EC vírgenes al tratamiento con anti-TNF.¹³

Anticuerpo anti-IL23 (MEDI2070). Es un anticuerpo humano monoclonal tipo IgG2 que se une de manera selectiva a la subunidad p19 de la interleucina 23. En un estudio aleatorizado controlado con placebo recibieron tratamiento intravenoso anti-IL23 a dosis de 700 mg por vía intravenosa o placebo. La eficacia clínica fue significativamente mayor en el grupo anti-IL23 comparado con el grupo placebo (49.2 vs. 26.7% respectivamente; $p < 0.01$); también se observó disminución significativa ($p = 0.027$) de los niveles de calprotectina fecal a la semana 8. Los eventos adversos fueron similares en ambos grupos. En conclusión, el tratamiento con MEDI2070 demostró efecto clínico a la semana 8 en pacientes con EC que fallaron al tratamiento con terapia anti-TNF.¹⁴

En conclusión, múltiples avances en la fisiopatogenia de la EII han permitido la identificación de nuevos biomarcadores para predecir los desenlaces clínicos así como el desarrollo de nuevos blancos terapéuticos para pacientes con EC.

Financiamiento

No se requirió apoyo financiero para la realización de este manuscrito.

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 Internacional y México. 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

1. Yamamoto-Furusho JK, Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J. Role of Interleukin 27 (IL-27) in the Colonic Mucosa of Patients with Inflammatory Bowel Disease. Sesión en cartel

- presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Mo1712.
2. Fonseca-Camarillo G, Furuzawa-Carballeda J, Yamamoto-Furusho JK. Interleukin 35 and 37 Intestinal Expression and Peripheral Synthesis by Subsets of Regulatory Cells in Patients with Inflammatory Bowel Disease. Sesión en cartel presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Mo1711.
 3. Nishida A, Imaeda H, Andoh A. The role of interleukin 36, a novel IL-1 Family cytokine in inflammatory bowel disease. Sesión en cartel presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Mo1722.
 4. Biancheri P, Di Sabatino A, Curciarello R, et al. Interleukin-17A Homodimer Reduces Pro-Inflammatory Cytokine Production by Inflammatory Bowel Disease Mucosa Cultured *Ex Vivo*. Sesión en cartel presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Mo1724.
 5. Billiet T, Van Stappen T, Castele NV, et al. Human-Leukocyte Antigen Type Is Associated with Duration on Infliximab Therapy in Patients with Antibodies to Infliximab. Sesión en cartel presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Mo1746.
 6. Pia Klausen, John G. Karstensen, Adrian Saftoiu, et al. Smad4 Expression Is Downregulated in Ileal Epithelial Cells of Patients With Crohn's Disease and Is Inversely Correlated With Disease Activity As Measured by Confocal Laser Endomicroscopy. Sesión en cartel presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1215.
 7. Hamilton AL, Kamm MA, Selvaraj F, et al. Serological Antibodies for the Prediction of Post-Operative Recurrent Crohn's Disease Results From the POCER. Sesión oral presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. 597.
 8. Nielsen OH, Bjerrum JT, Seidelin JB, Kvist PH, Soendergaard C. Circulating Alpha-1 Antitrypsin (AAT) and Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Grade Disease Severity in Ulcerative Colitis. Sesión en cartel presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1241.
 9. Bruyn M, Arijis I, Hertogh GD, et al. Serum Neutrophil Gelatinase B-Associated Lipocalin and Matrix Metalloproteinase-9 (NGAL-MMP-9) Complex As a Surrogate Marker for Mucosal Healing in Patients With Crohn's Disease. Sesión en cartel presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Su1219.
 10. Papamichael K, Claes K, de Bruyn M, et al. Serology Panel for Prediction of Relapse after Discontinuation of Infliximab in Patients With Crohn's Disease Achieving Clinical Remission. Sesión en cartel presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. Tu1344.
 11. Sandborn W, Lee SD, Tarabar D, et al. Anti-MAdCAM-1 Antibody (PF-00547659) for Active Refractory Crohn's Disease: Results of the OPERA Study. Sesión oral presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. 825.
 12. Monteleone G, Di Sabatino A, Ardizzone S, et al. Impact of Severity and Duration of Active Crohn's Disease on the Clinical Efficacy of Mongersen (GED-0301), an Oral Smad7 Antisense Oligonucleotide. Sesión oral presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. 826.
 13. William J. Sandborn, Paul J. Rutgeerts, Jean-Frederic Colombel, et al. Phase IIA, Randomized, Placebo-Controlled Evaluation of the Efficacy and Safety of Induction Therapy with Eidelumab (Anti-IP-10 Antibody; BMS-936557) in Patients with Active Crohn's Disease. Sesión oral presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. 827.
 14. Bruce E. Sands, Jingjing Chen, Mark Penney, et al. Initial Evaluation of MEDI2070 (Specific Anti-IL-23 Antibody) in Patients with Active Crohn's Disease Who Have Failed Anti-TNF Antibody Therapy: A Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Phase 2A Induction Study. Sesión oral presentada en: DDW; 2015 mayo 16-19; Washington, DC. 830.