



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



NOVEDADES EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y OTROS PROCESOS INFLAMATORIOS

Enfermedad de Crohn: Nuevos avances

J. K. Yamamoto-Furusho

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

Recibido el 1 de junio de 2016; aceptado el 29 de junio de 2016

Introducción

En la Digestive Disease Week 2016 que se llevó a cabo en San Diego se presentaron alrededor de 500 trabajos que mostraron avances en la etiopatogenia, diagnóstico y tratamiento en la enfermedad de Crohn (EC). Los diversos avances han sido divididos en diversas secciones, que se presentan a continuación.

Etiopatogenia

Inmunología

En un estudio realizado en pacientes mexicanos con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), se encontró un incremento en la expresión de las interleucinas 34 y 36 gamma en pacientes con EII activo comparado con remisión, lo cual sugiere que estas interleucinas están involucradas en la diferenciación del proceso inflamatorio entre EC y la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI).¹ El marcador CD39 está presente en las células T reguladoras FOXP3+, y se encontró que la expresión disminuida de este marcador en células T reguladoras permite la proliferación de linfocitos Th17 en pacientes con EC.²

Marcadores genéticos asociados con desenlaces clínicos

Se determinó la expresión génica de la metaloproteinas 3 (MMP3) en pacientes con EII, en la cual se encontró que la sobreexpresión de MMP3 en células mononucleares de la lámina propia se asoció con la respuesta a la terapia anti-TNF.³ En otro estudio, se encontró sobreexpresión a nivel proteico de la MMP9, la cual se correlacionó de manera significativa ($p < 0.01$) con la actividad endoscópica.⁴ Otro trabajo reportó que la expresión de los genes TDO2 (de oxidoreductasa tryptofanum enzyme), que participa en la vía del triptófano, y SOD2 (de superoxide dismutase magnesium), estuvo aumentada en mucosa colónica y fueron asociados con un curso clínico benigno y a la actividad histológica, respectivamente.⁵

Diagnóstico

Biomarcadores

La metaloproteinas 9 fecal se reportó como un novedoso marcador de actividad en pacientes con EC, el cual se correlacionó de manera significativa con la actividad endoscópica

Correspondencia de Autor: Vasco de Quiroga No. 15, Belisario Domínguez, Sección XVI, Tlalpan, Ciudad de México. C. P. 14080. Teléfono: (55) 5573-3418. Correo electrónico: kazuofurusho@hotmail.com (J. K. Yamamoto-Furusho)

y la calprotectina fecal ($p = 0.01$ y $p = 0.003$, respectivamente), por lo que podría considerarse como un nuevo marcador fecal de actividad en pacientes con EC.⁶ Otro marcador novedoso presentado fue la quitinasa 3-like 1 (CH3L1), la cual es una glucoproteína que se encuentra incrementada en la mucosa colónica de pacientes con EII. En este estudio se encontró una buena correlación entre los niveles fecales de CH3L1 y la calprotectina fecal ($r2 = 0.74$, $p < 0.001$), así como con la actividad endoscópica ($r2 = 0.70$, $p < 0.001$) en pacientes con EC. Un nivel de corte de CH3L1 > 15 ng/g tuvo una sensibilidad del 100%, con especificidad del 63.6%, comparado con la calprotectina fecal > 250 µg/g, que mostró una sensibilidad del 90.5% y especificidad del 59.1%.⁷

Un estudio evaluó el patrón proteico a nivel de mucosa intestinal de diversos marcadores, como CD20, CD68, caspasa 3 y 9, NF κB, TNFα, IFNγ, Hsp-27, HSP 70, STAT-1 y 3. Encontró que sólo existió sobreexpresión subepitelial de TNFα y HSP27 en pacientes con EC activo comparado con CUCI activo ($p < 0.001$). Sin embargo, aquellos pacientes con EII que presentaron manifestaciones cutáneas como pioderma gangrenoso y eritema nodoso tuvieron un perfil de expresión proteica diferente comparada con la expresión a nivel intestinal de pacientes con EII caracterizada por disminución en la expresión de CD20 y aumento en CD68.⁸

Tratamiento

Riesgo de recaída posterior a la suspensión de azatioprina

En un estudio con 55 pacientes con EII se encontró que los factores predictores de recaída tras la suspensión de azatioprina fueron la esteroide-dependencia e inicio temprano del mismo. La tasa de recaída de la EC fue del 23.4, 28.2, 28.2 y 46.2% a los 1, 2, 3 y 5 años, respectivamente.⁹

Predictores de falta de respuesta a terapia anti-TNF

En un estudio de 314 pacientes con EC que fueron tratados con terapia anti-TNF, se reportó que los factores predictores en el análisis univariado fueron: Edad al diagnóstico ($p = 0.019$), monoterapia sin inmunomodulador ($p = 0.013$), edad al inicio de la terapia anti-TNF ($p = 0.034$), tabaquismo ($p = 0.001$) y localización colónica ($p = 0.025$). En el análisis multivariado los factores asociados fueron: Tabaquismo activo (RM 4.4, $p = 0.044$), monoterapia (RM 5.9, $p = 0.008$) y localización colónica. (RM 9.6, $p = 0.010$). Además, la localización colónica fue predictora de la pérdida de respuesta al año de tratamiento comparado con la localización ileal (RM 2.4, $p = 0.012$).¹⁰

Vedolizumab

En un estudio de 1,953 pacientes con EII en donde se reportaron características clínicas como edad, sexo, tipo de EII, duración de la enfermedad y tipo de tratamiento convencional, los resultados fueron similares en los pacientes que iniciaron terapia biológica de primera línea con vedolizumab y anti-TNF.¹¹ El estudio GEMINI LTS, que incluyó 1,349 pacientes

con EC, a quienes se les dio seguimiento por 3 años, observó que se mantuvo la respuesta clínica en el 53% y la remisión clínica en el 46% de los pacientes con EC que respondieron a tratamiento con vedolizumab.¹² Se evaluó la eficacia y seguridad de vedolizumab en 29 pacientes mayores de 60 años con EII, quienes presentaron respuesta clínica del 75% y remisión clínica en el 44.8% a la semana 14. Sólo el 10.3% presentó reacciones adversas sin el desarrollo de neoplasias.¹³

Tofacitinib

Se realizó un estudio clínico controlado con placebo fase 2b para evaluar la eficacia y la seguridad de tofacitinib en la inducción a la remisión en 280 pacientes con EC moderado a grave. Éstos fueron aleatorizados para recibir tofacitinib 5 y 10 mg cada 12 h por vía oral y placebo por 8 semanas. La remisión clínica a la semana 8 fue del 43.5 y 43% en los pacientes que recibieron tofacitinib 5 y 10 mg, respectivamente, comparado con el 36.7% del grupo placebo, sin alcanzar diferencias significativas entre los grupos. El medicamento no incrementó la tasa de reacciones adversas entre los grupos.¹⁴ En otro estudio clínico controlado con placebo (fase2b), se evaluó la eficacia y la seguridad de tofacitinib en el mantenimiento de la remisión a la semana 26 en 180 pacientes con EC, quienes habían respondido a la terapia de inducción con tofacitinib y fueron aleatorizados para recibir tofacitinib 10 o 5 mg cada 12 h vía oral o placebo. La tasa de respuesta clínica fue del 55.8, 39.5 y 31.8%, respectivamente sin alcanzar diferencia significativa. Las reacciones adversas fueron similares en los tres grupos.¹⁵

Ustekinumab

En un estudio clínico fase tres controlado con placebo se evaluó la eficacia y la seguridad de ustekinumab en la terapia de mantenimiento en 388 pacientes con EC con actividad moderada a grave, los cuales fueron aleatorizados a recibir ustekinumab a dosis de 90 mg subcutánea cada 8 o 12 semanas o placebo. La remisión clínica a la semana 44 se alcanzó en el 53.1 y 48.8%, en los grupos de ustekinumab con administración de cada 8 y 12 semanas, respectivamente, comparado con el grupo placebo (35.9%) de manera significativa ($p = 0.005$ y $p = 0.040$, respectivamente).¹⁶

Un estudio evaluó los niveles de ustekinumab en pacientes con EC a quienes se les administró 90 mg vía subcutánea a las semanas 0, 1, 2 y después cada 8 semanas. Se encontró que un nivel sérico de ustekinumab > 4.5 µg/mL estuvo asociado con una respuesta endoscópica (sensibilidad 72.2% y especificidad 83.3%, AUC = 0.782; $p = 0.0006$), así como remisión libre de esteroides (50 vs. 15%, $p = 0.024$) y normalización de los niveles de proteína C reactiva (PCR) (63.6 vs. 33%, $p = 0.024$).¹⁷

En conclusión, los nuevos avances se han enfocado principalmente en la medicina personalizada para pacientes con EII debido a que se han descrito marcadores genéticos, serológicos y clínicos asociados con diversos desenlaces de la enfermedad, como el curso clínico, la actividad endoscópica e histológica, así como la respuesta al tratamiento médico (convencional y biológico).

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para elaborar 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 a nivel internacional y México. Es líder de opinión y ponente para Farmasa y Ferring Internacional y México. Asesor de investigación para UCB México. Ha sido ponente para Almiral y Danone. Ha sido investigador principal para la realización de estudios multicéntricos a nivel mundial con Bristol Myers, Shire y Pfizer, de donde recibió fondos de investigación. Es Presidente actual de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO) y Tesorero de la Asociación Mexicana de Gastroenterología.

Referencias

- Fonseca-Camarillo G, Iturriaga-Goyon E, Furuzawa-Carballeda J, et al. IL34 and IL36 family expressing cytotoxic T cells and plasmacytoid dendritic cells are increased in patients with active inflammatory bowel disease. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S379-S380.
- Longhi MS, Vuerich M, Csizmadia E et al. Aberrant regulation of CD39 expression by Th17 cells in inflammatory bowel disease. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S384.
- Hirota C, Li J, Fort M, et al. Gene expression of matrix metalloproteinase-3 in lamina propria mononuclear cells predicts response to TNF inhibitors in colonic inflammatory bowel disease. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S419.
- Levesque B, Bhandari BR, Chen G, et al. Correlation of mucosal MMP9 expression with Mayo score and endoscopic sub-score in patients with moderately to severely active ulcerative colitis. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S996.
- Yamamoto-Furusho JK, Salazar-Salas LA, Fonseca-Camarillo G, et al. The oxido-reductases enzymes (TDO2 and SOD2) in colonic mucosa are markers associated with histological activity and clinical course in ulcerative colitis. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl. 1):S996.
- Buisson A, Vazeille E, Minet-Quinard R, et al. Fecal metalloprotease 9 is a reliable biomarker compared to fecal calprotectin in detecting endoscopic activity in patients with inflammatory bowel diseases. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S984.
- Buisson A, Vazeille E, Minet-Quinard R, et al. Fecal chitinase 3-like 1 is a reliable marker as accurate as fecal calprotectin in detecting endoscopic activity in adult patients with inflammatory bowel diseases. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S985.
- Vavricka SR, Lugli A, Greuter T, et al. Patterns of protein expression in Crohn's disease, ulcerative colitis and extraintestinal manifestations such as pyoderma gangrenosum or erythema nodosum. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S811-S812.
- Iborra M, Herreras J, Bosca-Watts MM, et al. Risk of relapse after azathioprine (AZA) discontinuation in inflammatory bowel disease (IBD) patients in maintained remission. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S442.
- Yoon SM, Haritunians T, Chhina S, et al. Factors predicting response to anti-TNF agents for patients with inflammatory bowel disease. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S49.
- Liang H, Manne S, Shick J, et al. Clinical characteristics of Crohn's disease or ulcerative colitis patients who initiated vedolizumab or an anti-TNF-a as first biologic therapy. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S788-S789.
- Vermeire S, Feagan B, Mody R, et al. Response and remission rates with up to 3 years of vedolizumab treatment in patients with Crohn's disease. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S803-S804.
- Navaneethan U, Kommaraju K, Edminster T, et al. Efficacy and safety of vedolizumab in elderly patients with inflammatory bowel disease. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S812.
- Panés J, Sandborn W, Schreiber S, et al. Efficacy and safety of tofacitinib for oral induction therapy in patients with moderate to severe Crohn's disease: Results of a phase 2B randomized placebo-controlled trial. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl. 1):S182-S183.
- D'Haens GR, Panaccione R, Higgins P, et al. Efficacy and safety of oral tofacitinib for maintenance therapy in patients with moderate to severe Crohn's disease: Results of a phase 2B randomized placebo-controlled trial. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl. 1):S-183.
- Sandborn S, Feagan BG, Gasink C, et al. A phase 3 randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled study of ustekinumab maintenance therapy in moderate-severe Crohn's disease patients: Results from IM-UNITI. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S157.
- Battat R, Kopylov U, Bessissow T, et al. Association of ustekinumab trough concentrations with clinical, biochemical and endoscopic outcomes. [abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S144.