



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



NOVEDADES EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y OTROS PROCESOS INFLAMATORIOS

Novedades en enfermedad inflamatoria intestinal y otros procesos inflamatorios: Colitis ulcerativa

F. Bosques-Padilla

Facultad de Medicina y Servicio de Gastroenterología. Hospital Universitario "Dr. José E. González". UANL
División de Medicina Interna. Tecnológico de Monterrey

Recibido el 8 de junio de 2016; aceptado el 30 de junio de 2016

Este año, durante la reunión americana de Gastroenterología (DDW), se han presentado una serie de trabajos relevantes que impactarán en nuestra actitud acerca del manejo integral del paciente con colitis ulcerativa (CU), redefiniendo los objetivos terapéuticos, así como presentando nuevas alternativas en el manejo que prometen cambiar la calidad de vida de esta entidad hasta ahora incurable.

Vacunación en EII

Las modalidades de tratamiento actual de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) han mejorado de manera significativa en la última década. No obstante, la mayoría de los medicamentos usados en la EII deprimen el sistema inmune.¹ La inmunosupresión causada por estos fármacos pone a estos pacientes en un mayor riesgo de contraer enfermedades infecciosas, cuya presentación en ocasiones es grave.² Sin embargo, la mayoría de estas enfermedades infecciosas son prevenibles con las vacunas disponibles en la actualidad.³ El primero de dos trabajos que abordan este tema⁴ documenta una baja concentración de anticuerpos vs. la vacuna del tétanos y la difteria (Td) en pacientes con EII. Los autores realizan un estudio transversal para evaluar la respuesta a la vacuna contra Td en pacientes adultos que fueron divididos

en cuatro grupos de acuerdo con el riesgo: Manejo con AZA/6MP de forma sostenida, tratamiento de mantenimiento con anti-TNF, grupo combinado (biológico e inmunomodulador) y controles sanos. Todos los pacientes confirmaron su vacunación con Td en los 10 años previos. Los resultados mostrados en la **Tabla 1** constatan que los niveles son bajos con el tratamiento biológico y su combinación con inmunomoduladores, y subrayan la importancia de reforzar de forma regular la vacuna contra Td, de ser posible antes de iniciar este tipo de tratamientos.

Otro tema relevante es el relacionado con la hepatitis por virus B, pues se han reportado pacientes con EII que manifiestan hepatitis fulminante cuando son tratados con fármacos anti-TNF. Además, se ha documentado que este tipo de tratamiento impide la respuesta inmune de la vacuna contra el virus de hepatitis B. Los autores del trabajo⁵ buscan contestar la pregunta de si los medicamentos usados en la EII o las dosis afectan la respuesta de los títulos protectores de Ab vs. HBs. Realizan un estudio retrospectivo de pacientes adultos con EII y con historia de vacunación documentada con títulos de Ab vs. HBs registrando el tratamiento contra la EII. Fueron divididos de acuerdo con tipo de tratamiento vs. un grupo que no recibió manejo o sólo 5ASA. Los resultados comparativos se muestran en la **Tabla 2**.

Correspondencia de Autor: Av. Ignacio Morones Prieto No. 3000 Poniente, Col. Los Doctores, Monterrey, NL. C. P. 66260.
Teléfono: (81) 1133-0333. Correo electrónico: fbosques58@hotmail.com (F. Bosques Padilla)

Tabla 1 Respuesta a la vacuna contra Td de acuerdo con el grupo de riesgo.

Cohortes	n	Ab vs. Tétanos (IU/ml)	Valor p	Ab vs. Difteria (IU/ml)	Valor p
Grupo control sano	25	3.73 (2.69-4.92)		1.48 (0.64-3.06)	
Pacientes con EII	80	2.11 (1.36-3.00)	< 0.001	0.73 (0.40-1.25)	0.01
Grupo AZA/6MP	24	2.82 (2.10-3.55)	0.21	1.05 (0.15-1.95)	0.73
Grupo biológico	30	1.64 (0.85-2.43)	< 0.001	0.50 (0.05-0.95)	< 0.001
Grupo combinado	26	1.97 (1.15-2.80)	< 0.001	0.80 (0.36-1.25)	0.033

Tabla 2 Tratamiento contra la EII después de tres dosis de la vacuna.

Posterior a tres dosis de vacunación	n	≥ 10 IU/L HBsAb (%)	IC 95%
Anti-TNFs	42	55.8	(41-70)
Adalimumab	22	59.1	(34-79)
Infliximab	16	43.8	(19-68)
Certolizumab	4	75	(32-117)
Inmunomoduladores (6-MP, AZA, MTX)	58	74.1	(62-85)
Anti-TNFs + IMM	26	69.2	(51-86)
Metotrexato (MTX)	6	33.3	(-4.4-71)
5-ASA/No medicamentos (control)	58	79.3	(68-89)

Los pacientes tratados con infliximab (IFX) tuvieron una tasa de respuesta con niveles protectores más bajos de Ab vs. HBsAb y una tendencia similar en los tratados con adalimumab, dato que no se observó en los tratados con inmunomoduladores.

Biológicos y biosimilares

Este es un tema importante en un país como el nuestro, con una economía de recursos limitados. La FDA aprobó el primer biosimilar el año pasado, lo que abre la puerta a un desarrollo importante de estos productos y, a diferencia de las fórmulas originales, es improbable que veamos los grandes ensayos, tanto en CU como con la enfermedad de Crohn, y tendremos que conformarnos con estudios pequeños que documenten resultados de eficacia equivalente.

Un grupo de autores de Polonia documenta⁶ la eficacia, la tolerancia y la seguridad de un producto biosimilar del infliximab (Inflixtra) (BIFx) vs. Remicade (R) en una cohorte retrospectiva de 67 pacientes consecutivos con CU, con actividad y score de Mayo > 6, comparables en sus características clínicas, en los cuales la mitad recibe una de los dos fármacos. La tasa de remisión endoscópica después de las tres dosis de inducción fue de 68% para R y 79% para BIFx, y la tasa de cirugía fue de 12.5 y 8.5%, respectivamente, con una tasa de recaída y de efectos adversos similar a 6 meses en ambos grupos. Con estos datos, los autores concluyen

que ambos productos son equivalentes, recomendando realizar estudios de seguimiento a largo plazo para confirmar la bioequivalencia.

Avances terapéuticos en el futuro próximo

Ahora discutiremos los aspectos relacionados con los nuevos medicamentos para tratar la EII. Hubo algunas presentaciones importantes este año de fármacos que pienso serán los que, probablemente, serán aprobados por las autoridades regulatorias.

En CU se han presentado resultados impresionantes acerca del uso del tofacitinib, que ya está aprobado para tratar la artritis reumatoide y, de manera análoga a lo observado con ustekinumab, la dosis necesaria parece ser mucho mayor para la CU. Los resultados de un estudio fase tres desarrollado por Sandborn y cols. confirman su utilidad para inducir y mantener la remisión de formas moderadas a severas de CU.⁷ Los autores reportan una tasa de remisión y respuesta en cicatrización mucosa del 10 y 15%, superiores al placebo, respectivamente. La tasa de respuesta clínica fue del 27% superior al placebo, motivo por lo cual pienso que éste es un agente oral potencial en el manejo de la CU, en particular para pacientes que no han respondido a otras terapias. Por otro lado, hay algunas terapias que afectan el llamado tráfico de linfocitos, como la molécula ozanimod, un agonista oral de la esfingosina-1-fosfato subtipo 1 S1P1, que forma parte de un grupo de receptores involucrados en la regulación de procesos cardiovasculares e inmunológicos. Ésta previene que los linfocitos se desplacen de los ganglios linfáticos a la circulación o los tejidos. Existe ya un agente relacionado denominado fingolimod (Gilenya, Novartis), que ha mostrado ser efectivo para manejar la esclerosis múltiple. En la reunión de San Diego hemos visto los resultados del uso de ozanimod en CU.⁸ En el trabajo presentado se explora un concepto importante que se define como remisión profunda con resolución de la inflamación histológica, ya que esto se asocia con desenlaces clave como recaídas clínicas, hospitalización y desarrollo de neoplasia colorrectal.⁹ El estudio TOUCHSTONE fue un experimento de la eficacia y seguridad del ozanimod vs. placebo en 197 pacientes con CU, que demostró una mayor tasa de éxito a las semanas 8 y 32.^{10,11} En el trabajo presentado en la DDW, se mostró el efecto de este tratamiento en la tasa de curación histológica (escala de Geboes), demostrando una superioridad del grupo con dosis alta vs. placebo en la semana 8 (Geboes [-4.37 vs. -2.20, p = 0.0345]) y semana 32 (Geboes [-5.50 vs. -2.24, p = 0.0033]). Con esta evidencia, los autores suman a su beneficio clínico y endoscópico el impacto en la resolución histológica en

pacientes con CU moderada a severa. Podemos concluir diciendo que, felizmente, nuestras opciones terapéuticas para la EI se van a expandir, y los biosimilares podrán permitir que más pacientes tengan acceso a esta importante opción terapéutica. Tenemos en el horizonte nuevos fármacos que serán introducidos en el mercado en un futuro muy cercano.

Microbiota, EI y el papel del trasplante de consorcio bacteriano

La microbiota intestinal es el estímulo antigénico en la EI, pero la eficacia de la manipulación usando el trasplante de microbiota fecal (TMF) no es clara. Estudios preliminares con dosis bajas en CU activa han sugerido algún beneficio. Sin embargo, su papel en el manejo de pacientes resistentes al tratamiento convencional, la dosis y el papel de un donador específico son desconocidos. Los autores realizan un ensayo doble ciego en pacientes con CU activa resistentes a tratamiento estándar.¹² Se sortean para recibir TMF o placebo en infusión colonoscópica basal y enemas 5 días por semana durante 8 semanas. Cada enema fue derivado de tres a siete donadores no relacionados. La respuesta por endoscopia se logró en el 27% de los tratados con TMF vs. 8% del grupo placebo ($p = 0.02$). La remisión libre de esteroides y respuesta clínica fue del 44 vs. 20% ($p = 0.02$) y 54 vs. 23% ($p < 0.01$) a favor del grupo de TMF. Se concluye que el TMF intensivo de múltiples donadores es una opción efectiva en pacientes con CU activo resistente.

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para elaborar este trabajo.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Desalermos AP, Farraye FA, Wasan SK. Vaccinating the inflammatory bowel disease patient. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 91-102.

- Domm S, Cinatl J, Mrowietz U. The impact of treatment with tumour necrosis factor-alpha antagonists on the course of chronic viral infections: A review of the literature. *Br J Dermatol* 2008; 159: 1217-1228.
- Lu Y, Jacobson D, Bousvaros A. Immunizations in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2009; 15: 1417-1423.
- Caldera F, Henriquez KM, Gatmoe CA, et al. Lower sustained antibody concentrations to tetanus and diphtheria vaccine in patients with inflammatory bowel disease. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S203-S204.
- Pratt PK, Kourkoumpetis T, Weber HC, et al. Antibody response to three-dose hepatitis B vaccine is reduced in inflammatory bowel disease patients on anti-TNF medications. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 Suppl 1);S204.
- Kaniewska MA, Rydzewska G, et al. Efficacy and safety of biosimilar of infliximab in rescue therapy in adult patients with severe ulcerative colitis. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S497.
- Sandborn W, Sands BE, D'Haens GR, et al. Efficacy and safety of oral tofacitinib as induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis: Results from two phase 3 randomized controlled trials. [Abstract]. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1);S157.
- Sandborn W, Feagan BG, D'Haens GR, et al. Ozanimod induces histological response and remission: Results from the TOUCHSTONE study, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ozanimod, an oral S1P receptor modulator, in moderate to severe ulcerative colitis. por 8 semanas un donador espataamiento en a en pacientes con CU activa enemas 5 días por semana por 8 semanas un donador esp. [Abstract] *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S183.
- Bryant RV, et al. Systematic review: Histological remission in inflammatory bowel disease. *J Crohn Colitis* 2014;8:1582-97.
- Sandborn W, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled induction trial of an oral S1P receptor modulator (RPC1063) in moderate to severe ulcerative colitis: Results of the TOUCHSTONE study. 10th Congress of ECCO; 2015, February 18-21. Barcelona, España; abstract OP024.
- Sandborn W et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of ozanimod, an oral S1P receptor modulator, in moderate to severe ulcerative colitis: results of the maintenance period of the TOUCHSTONE study. 23rd UEG Week; 2015. Abstract UEG15-ABS-3182.
- Paramsothy S, Kamm M, et al. Multi donor intense faecal microbiota transplantation is an effective treatment for resistant ulcerative colitis: A randomised placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2016;150(4 suppl 1):S122-S123.