



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



COLON

Avances en el diagnóstico, fisiopatología y tratamiento de la colitis ulcerativa crónica inespecífica

Advances in the diagnosis, pathophysiology and treatment of chronic non-specific ulcerative colitis

J. González-Altamirano, J. Paz-Delgadillo, F. Bosques-Padilla*

Hospital Universitario Dr. José E. González. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey

Recibido el 15 de junio de 2013; aceptado el 24 de junio de 2013

El curso clínico de la colitis ulcerativa (CU) es impredecible. La necesidad de biomarcadores confiables que reflejen la severidad de la enfermedad y predigan el curso clínico, es por lo tanto, muy grande. Por ello, un grupo de investigadores estudió si las citocinas en suero y en la mucosa reflejan la gravedad al inicio y predicen el curso futuro en la CU. Los autores monitorizaron prospectivamente a 99 pacientes con CU por 3 años, evaluando anualmente la clínica (índice de Mayo, número y severidad de exacerbaciones) y bioquímica (calprotectina fecal). Se midieron varias citocinas involucradas en el proceso inflamatorio. La expresión del mRNA de IL-17A fue 99.8 veces mayor, mientras que la expresión de IFN- γ y e IL-13 estaba incrementada 12.4 y 6.7 veces respectivamente, en comparación con los controles. El índice de Mayo de los pacientes al inicio de la enfermedad correlacionó con los niveles de IL-17A en suero ($\beta=0.12 \pm 0.04$, $p = 0.017$). Además, los niveles iniciales predijeron el curso clínico de la enfermedad, así como el curso bioquímico medido con niveles de calprotectina fecal. Se propone a la IL-17A

sérica como un biomarcador valioso en el manejo clínico de los pacientes con CU¹.

Yamamoto et al. muestran los resultados de la utilidad de la proteína C reactiva ultrasensible (hsCRP) en CU, como un reactante de fase aguda. Su objetivo fue determinar si la hsCRP es un marcador de recaída endoscópica en pacientes con CU. Evaluaron a 450 pacientes en el periodo de enero de 2007 a diciembre de 2011. Todos los pacientes se encontraban en remisión endoscópica. Se evaluaron el índice de Mayo y los niveles de hsCRP. De acuerdo con esto los pacientes fueron divididos en grupos en remisión, actividad leve, moderada o severa. El nivel de hsCRP se asoció con la presencia de recaída endoscópica: un valor de 0.34 mg/dL se asoció con enfermedad leve; 0.4 mg/dL con enfermedad moderada y > 0.65 mg/dL con enfermedad severa. Se propone que un valor de hsCRP mayor a 0.34 mg/dL se asocia con la presencia de recaída endoscópica en la CU².

Un aspecto importante presentado este año fueron los resultados acerca del papel de la vitamina D y el curso clínico

*Autor para correspondencia: Av. Madero y Gonzalitos s/n Colonia Mitras. Monterrey N.L. Monterrey N.L. C.P. 64700. Edificio Dr. Rodrigo F. Barragán 2o. piso, Teléfono: (01) 81 8333 3664. Fax: (01) 81 8348 6068. Correo electrónico: fbosques58@hotmail.com (F. Bosques-Padilla)

de la enfermedad de Crohn (EC) y CU. La vitamina D es un potente modulador de la inmunidad innata y adaptativa, lo que ha sido demostrado a través de la inducción de la expresión de NOD2, el gen más común de susceptibilidad para la EC. Se estudió el efecto de la administración de 1,25 dihidroxivitamina D3 (1,25 D) en la respuesta inmune innata en pacientes con EC y su relación con los polimorfismos de NOD2. Se incluyeron 65 pacientes con EC genotipificados para los 3 polimorfismos de NOD2. Las células mononucleares de sangre periférica y células dendríticas derivadas de monocitos fueron pretratadas con 1,25D (40 nM y 15 nM, respectivamente). Luego las células fueron estimuladas con LPS (TLR4L), R848 (TLR7/8L) y con el agonista de NOD2 muramildipéptido (MPD) por 24 horas. Encontraron que la 1,25 D incrementaba la producción de IL-10 y de IL-23. Estos resultados sugieren que la 1,25 D tiene el potencial de incrementar la respuesta a la estimulación de NOD2, lo que puede ser benéfico en la restauración del defecto en la respuesta de la inmunidad innata de los pacientes con EC³. Esta idea fue explorada clínicamente en una cohorte multiinstitucional validada de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), identificando a los pacientes con EC y CU con al menos una medición de 25 hidroxivitamina D. Los resultados de interés fueron la necesidad de la primera cirugía y la hospitalización relacionadas con EII. En el estudio se incluyó a 3,217 pacientes (55% EC, edad media 49 años). Durante un seguimiento medio de 8 años, 16% y 40% fueron sometidos a cirugía u hospitalización respectivamente. En el análisis multivariado en EC, los niveles de 25 (OH) D < 20 ng/mL se asociaron con un mayor riesgo de cirugía (RM 1.76, IC 95% 1.24 - 2.51) y hospitalización (RM 2.07, IC 95% 1.59 - 2.68). Los autores concluyen que los niveles bajos de 25 (OH) D se asocian con riesgo elevado de cirugía y hospitalización en EC y CU⁴.

Mientras que algunos pacientes con EII, artritis reumatoide (AR) y psoriasis muestran buena respuesta a la terapia biológica, ésta no existe e incluso se observa empeoramiento en pacientes con esclerosis múltiple. Evidencia genética y funcional sugiere que el rs1800693 en el gen TNFRSF1A es la variante causal. Esta variante dirige la expresión de una forma soluble de TNFR1, que bloquea al factor de necrosis tumoral (TNF) y por lo tanto simula los efectos de los agentes anti-TNF⁵. En un trabajo presentado este año, se desarrolló la hipótesis de que el alelo G de riesgo del rs1800693 está asociado a la falla primaria al infliximab en pacientes con EII. En una cohorte de 863 pacientes con EII (616 EC y 247 CU) se evaluó la respuesta clínica primaria a infliximab en las semanas 4-10, se genotipificó el rs1800693. Se encontró asociación entre el alelo G de riesgo y la falla primaria a infliximab en la cohorte con EC. En el grupo no respondedor, 27% tenían el genotipo GG vs. 14% de los respondedores (RM = 2.34 [1.26 - 4.37]). El riesgo para la no respuesta en los portadores del alelo de riesgo aumentó de 8% en los heterocigotos a 17% en los homocigotos. El genotipo TNFRSF1A rs1800693 GG se asoció con posibilidad 2.3 veces mayor de falla primaria a infliximab⁶.

La importancia de los niveles séricos como un factor clave en el éxito de la terapia biológica fue explorada para al menos 2 drogas. Un estudio analizó la farmacocinética y la relación exposición-respuesta a golimumab (GLM) de los estudios de inducción y mantenimiento PURSUIT-SC en los pacientes con CU. En el análisis se incluyó a 464 pacientes que

respondieron al tratamiento de inducción. Encontraron que niveles séricos mayores de GLM se asociaban con una mayor proporción de eficacia durante la inducción y el mantenimiento⁷. La eficacia y farmacocinética de adalimumab en pacientes con CU moderada o severa fue estudiada (ULTRA 2). El propósito de este análisis de exposición-respuesta fue caracterizar la relación entre la concentración (Tconc) de adalimumab y la remisión clínica y respuesta con el índice de Mayo completo. Una concentración alta de adalimumab se asoció con tasas mayores de remisión. Esto indica que regímenes que resultan en una exposición mayor pueden proveer un beneficio mayor en algunos pacientes⁸.

Se ha reportado aumento en el riesgo de melanoma secundario a la exposición a inhibidores del TNF- α así como cáncer de piel de tipo no melanoma con la exposición a tiopurinas. Unos investigadores examinan el riesgo de cáncer de piel con el tratamiento farmacológico en la EII para diferenciar aún más el riesgo con el uso de TNF- α o inmunomoduladores como monoterapia en comparación con la terapia combinada. El Sistema de reportes de eventos adversos de la FDA es una base de datos a disposición pública que informa lo ocurrido posterior a la comercialización de fármacos. Se descargaron y analizaron 3.171.655 de archivos entre enero de 2003 y junio de 2012. Se indagó sobre eventos adversos de los inhibidores del TNF- α , corticosteroides e inmunomoduladores junto con fármacos de control (ácido 5-aminosalicílico y sulfasalazina) como base de comparación. Se observó un aumento significativo en la probabilidad del desarrollo de cáncer de piel con los inhibidores de TNF- α e inmunomoduladores, tanto en monoterapia como combinados con inmunomoduladores y corticosteroides, con una RM desde un 8.7 a 81 en el grupo de monoterapia y de 28 a 57 en el grupo combinado⁹.

El efecto denominado fin de semana es un fenómeno bien descrito en el que se observan peores resultados en aquellos pacientes hospitalizados en un fin de semana en comparación con un día laborable. Existe una creciente complejidad en el tratamiento de los pacientes con EII, precisándose el manejo experto tanto médico como quirúrgico, en particular en una exacerbación aguda grave que requiere de cirugía urgente. En este estudio se incluyeron 7,112 cirugías intestinales urgentes en pacientes con EII, 21% ocurrieron después de una admisión de fin de semana. Se encontró que la morbilidad postoperatoria fue más frecuente en fin de semana (56%) en comparación con hospitalizaciones en los días entre semana (42%, $p = 0.03$). Ajustando por factores de confusión, la diferencia persistió (RM 1.71, IC 95% 1.01-2.90). La complicación postoperatoria más común fue infecciones (30% para el fin de semana vs. 20% entre semana, $p = 0.04$). Sin embargo, los efectos observados más notable del fin de semana fueron la necesidad de repetir la laparotomía (RM 11.5, IC 95% 2.32-57.1), las complicaciones mecánicas de la herida (RM 10.03, IC 95% 3.01-33.40) y las complicaciones pulmonares (RM 2.22, IC 95% 1.03-4.82)¹⁰.

La inhibición selectiva en el tráfico de leucocitos es un tratamiento prometedor para la EII. En un trabajo se evaluó un anticuerpo monoclonal humanizado vs. la subunidad B7 de las integrinas en pacientes con CU moderada a severa. Un grupo de 124 pacientes fue asignado de forma aleatoria a una de 2 dosis de etrolizumab (100 mg SC mensuales o 300 mg SC mensuales + dosis de carga de 420 mg SC) o 3 dosis de placebo. El etrolizumab mostró tasas mayores de remisión vs. placebo en la semana 10: la dosis de 100 mg de 20.5% y

300 mg de 10.3% vs. 0% del grupo placebo ($p = 0.004$ y 0.049 , respectivamente). En el subgrupo virgen a los anti-TNF, las tasas de remisión clínica en la semana 10 fueron significativamente mayores en el grupo de dosis de 100 mg comparados con placebo (43.8% vs. 0%, $p = 0.007$). Estos resultados prometedores justifican estudios adicionales de fase III¹¹.

El DIMS0150 es un oligonucleótido que actúa como un agonista del receptor tipo *Toll* 9 (TLR-9) y provoca efectos inmunomoduladores induciendo citocinas antiinflamatorias como la IL-10 y los interferones. En un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico se evaluó la eficacia y seguridad del fármaco en CU moderada, incluyendo a 34 pacientes refractarios a esteroides que fueron asignados al azar a una administración rectal única de 30 mg de DIMS0150 o placebo. La respuesta clínica en la semana 1 fue de 41.2% con DIMS1050 y de 9.1% en el grupo placebo. La respuesta en la semana 4 fue de 52.9% con DIMS1050 y de 36.4% en el grupo placebo ($p = 0.46$). En la semana 4, el 35.3% en el grupo de DIMS1050 y 0% en el grupo placebo se encontraba en remisión histológica ($p = 0.05$). A los 3 meses, 25.0% (4/16) en el grupo de DIMS1050 y 12.5% (1/8) en el grupo placebo estaba en remisión histológica^{12,13}.

La capacidad de las células madre mesenquimales (MSC) de diferenciarse en múltiples linajes y sus propiedades de automantenimiento las hacen una opción atractiva para uso como fuente de células progenitoras en la terapia de reemplazo celular. La eficacia clínica del trasplante de MSC se estudió en 102 pacientes con CU vs. manejo estándar. El trasplante alogénico de MSC se llevó a cabo en 44 pacientes. El tiempo de seguimiento fue de 12 meses. El grado de inflamación en la mucosa se calculó por el índice de actividad histológica (IHA). Se estimó el grado de inflamación de la lámina propia, el número de neutrófilos intraepiteliales, destrucción de criptas, presencia de erosiones, úlceras y granulaciones al inicio del estudio. Se observó una dinámica histológica positiva en 35 de 44 pacientes tratados con MSC en 12 meses. El valor basal en el IHA fue 4.4 ± 0.3 y cambió a 0.7 ± 0.1 ¹⁴.

La mayor parte de los efectos benéficos de las MSC se explica por el injerto en el sitio de lesión y la modulación de reacciones inflamatorias, pero es necesario aclarar los mecanismos por los cuales ejercen su acción. En un modelo experimental de EII en ratas inducido por DSS, los autores demuestran que después de la inyección de las MSC, éstas permanecen en la cavidad peritoneal y se agregan junto con macrófagos y linfocitos, generando estructuras organizadas. Sólo una pequeña fracción (< 1%) alcanzó el colon inflamado. Los autores proponen que las MSC secretan una proteína antiinflamatoria llamada TSG-6, capaz de reducir el daño al colon. Subrayan que la localización de las MSC en el intestino no es relevante en sus efectos y que éstas amortiguan la respuesta inflamatoria en la mucosa mediante la liberación de la proteína antiinflamatoria TSG6¹⁵.

Financiamiento

No hubo financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflicto de interés, en relación con el artículo que se remite para publicación.

Bibliografía

- Ohman L, Dahlen R, Isaksson S, et al. Serum IL-17A in newly diagnosed treatment-naïve ulcerative colitis patients reflects disease severity and predicts the course of disease [abstract] *Gastroenterology* 2013;144:5(Suppl. 1):S-35.
- Yamamoto-Furusho JK, Cedillo-Suarez W, Campos Gonzalez C. The ultrasensitive c reactive protein (Hs CRP) is a relapse marker in patients with ulcerative colitis and correlates with the IL-6 gene expression in colonic mucosa [abstract] *Gastroenterology* 2013;144:5(Suppl. 1):S-417.
- Dionne S, Adelson BA, Piccirillo C, et al. Influence of NOD2 genotype on the modulatory effect of vitamin D on NOD2 and TLR-induced cytokine responses in Crohn's disease [abstract] *Gastroenterology* 2013;144:5(Suppl. 1):S-7.
- Ananthakrishnan AN. Normalization of vitamin D status is associated with reduced risk of surgery and hospitalization in inflammatory bowel disease: a prospective study [abstract]. *Gastroenterology* 2013;144:5(Suppl. 1):S-1.
- Gregory AP, et al. TNF receptor 1 genetic risk mirrors outcome of anti-TNF therapy in multiple sclerosis. *Nature* 2012;488:508-511.
- Billiet T, Cleynen I, Ballet V, et al. Primary response to infliximab in Crohn's disease is associated with the *Tnfrsf1a* Rs1800693 gene polymorphism [abstract]. *Gastroenterology* 2013;144:5(Suppl. 1):S-467-S-468.
- Adedokun OJ, Xu Z, Marano CW, et al. Pharmacokinetics and exposure-response relationship of golimumab in patients with moderately to severely active ulcerative colitis: results from phase 2/3 induction and maintenance studies [abstract] *Gastroenterology* 2013;144:5(Suppl. 1):S-228-S-229.
- Mostafa NM, Eckert D, Pradhan RJ, et al. Exposure-efficacy relationship (ER) for adalimumab during induction phase of treatment of adult patients with moderate to severe ulcerative colitis [abstract]. *Gastroenterology* 2013;144:5(Suppl. 1):S-225-S-226.
- Stobaugh DJ, Deepak P, Ehrenpreis ED. Risk of melanoma and non-melanoma skin cancers with pharmacotherapy among inflammatory bowel disease patients: an analysis of the food and drug administration adverse event reporting system [abstract]. *Gastroenterology* 2013;144:5(Suppl. 1):S-415.
- Ananthakrishnan AN, McGinley EL. Weekend hospitalizations are associated with increased post-operative complications following urgent surgery for ulcerative colitis [abstract]. *Gastroenterology* 2013;144:5(Suppl. 1):S-617.
- Vermeire S, O'Byrne S, Williams M, et al. Differentiation between etrolizumab (Rhumab Beta7) and placebo in the eucalyptus phase II randomized double-blind placebo-controlled induction study to evaluate efficacy and safety in patients with refractory moderate-to-severely active ulcerative colitis [abstract]. *Gastroenterology* 2013;144:5(Suppl. 1):S-3.
- Knittel T, Befrits R, Lofberg R, et al. Sustained clinical response and remission achieved in moderately severe ulcerative colitis patients by local application of the TLR-9 agonist DIMS0150 [abstract]. *Gastroenterology* 2013;144:5(Suppl. 1):S-20-S21.
- Musch E, Lutfi T, von Stein P, et al. Topical treatment with the Toll-like receptor agonist DIMS0150 has potential for lasting relief of symptoms in patients with chronic active ulcerative colitis by restoring glucocorticoid sensitivity. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:283-92.
- Khomeriki SG, Knyazev O. Influence of mesenchymal stem cells on morphological reparation of intestinal mucosa in experiments and in patients with ulcerative colitis [abstract]. *Gastroenterology* 2013;144:5(Suppl. 1):S-463.
- Sala E, Anselmo A, Arena V, et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental colitis by secretion of TNF-alfa stimulated gene/protein 6 and not by gut-homing [abstract]. *Gastroenterology* 2013;144:5(Suppl. 1):S-465.