



NOVEDADES EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y OTROS PROCESOS INFLAMATORIOS

Enfermedad de Crohn

J. K. Yamamoto-Furusho

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

Recibido el 10 de mayo de 2017; aceptado el 8 de junio de 2017

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una patología de carácter crónico e incurable que afecta el tracto gastrointestinal; comprende la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). A continuación se describen los avances más relevantes presentados en la Digestive Disease Week (DDW) que se llevó a cabo el mes de mayo de 2017 en la ciudad de Chicago.

Etiopatogenia

Genética

A la fecha se han vinculado alrededor de 216 loci con el desarrollo de EII; sin embargo, el papel de las asociaciones genéticas se ha trasladado a diversos desenlaces clínicos. La presencia de grasa visceral se ha relacionado con inflamación transmural y fibrosis en pacientes con EC. Un estudio reportó que polimorfismos genéticos a nivel de la adenilato ciclasa (ADCY5 y ADCY7) y del gen supresor de cáncer colorrectal (MCC) estuvieron asociados de manera significativa con el depósito de grasa visceral en pacientes con EC.¹ En otro trabajo de 374 pacientes con EII se identificaron alrededor de 11

polimorfismos genéticos vinculados de forma significativa con la respuesta a la terapia anti-TNF.² A partir de los estudios UNITI 1 y 2, que incluyeron a 902 pacientes con EC que recibieron ustekinumab, se identificaron dos polimorfismos genéticos (TWSG1 y otro entre SFRP1 y GOLGA7) significativamente asociados con la respuesta a ustekinumab.³ En 701 pacientes con EII, 268 de los cuales estuvieron bajo tratamiento con terapia biológica y a quienes se les evaluaron los 219 loci asociados con la EII, se encontró que los polimorfismos genéticos (rs2361755; rs12942547 y rs93113808) estuvieron asociados de modo significativo con el uso de terapia biológica, mientras que los polimorfismos (rs4656958; rs13277237 y rs17694108) fueron protectores importantes al uso de biológicos.⁴ Un estudio que evaluó a un total de 2,136 pacientes con EII encontró que la presencia de antecedentes familiares de EII de primer grado se relacionó de forma significativa con edad temprana al diagnóstico (≤ 30 años) y con el desarrollo de EC complicada caracterizada por patrón estenosante, fistulizante o enfermedad perianal.⁵

Inmunología

La expresión de interleucina (IL) del antagonista del receptor de IL-36 estuvo incrementada de manera significativa en

Correspondencia de Autor: Vasco de Quiroga 15, Col. Belisario Domínguez, Sección XVI, Tlalpan, Ciudad de México, México. C. P. 14080. Teléfono: 5573-3418. Correo electrónico: kazuofurusho@hotmail.com (J. K. Yamamoto-Furusho)

pacientes con EI y también se observó una disminución importante en la expresión de IL-38 en pacientes con EI activa, lo cual puede establecer nuevos blancos terapéuticos para estos enfermos.⁶

Diagnóstico

Marcadores serológicos: En 1000 sueros (400 con EC, 300 CUCI y 300 controles sanos) se encontró que la combinación de OmpC, anti-Fla2 y proteína C reactiva fue significativa en la predicción del desarrollo de EC con un área bajo la curva de 0.79 a los 3 años previo al diagnóstico de EC.⁷ Por otro lado, la positividad a anticuerpos anti-laminaribiosido (ALCA), anti-manobiosido (AMCA) fue predictor en un periodo corto de recurrencia posquirúrgica tras su primera resección intestinal.⁸ La sobreexpresión e hipoglucosilación de la mucina tipo 1 (MUC1) en mucosa ileal se asoció con recurrencia endoscópica grave (i3 e i4) en la escala de Rutgeerts en pacientes con EC y resección intestinal.⁹

Biomarcadores fecales: en 28 pacientes con EC se estudió el rendimiento diagnóstico de la calprotectina fecal y la entero-resonancia magnética con los hallazgos endoscópicos. Se encontró que un valor de corte de calprotectina fecal ≥ 100 $\mu\text{g/gr}$ detectó recurrencia endoscópica grave con sensibilidad de 100%, especificidad de 94%, valor predictivo positivo de 88% y negativo de 100%; para la entero-resonancia un índice de MaRIA ≥ 11 tuvo sensibilidad de 57%, especificidad de 75%, valor predictivo positivo de 50% y negativo de 80% para la detección de recurrencia endoscópica grave.¹⁰

Radiología: estudios como entero-TAC y entero-resonancia son útiles en el diagnóstico de complicaciones en pacientes con EC. Un estudio retrospectivo reportó que el uso de entero-resonancia fue de 61.8%, pero en pacientes con EC menores de 18 años se incrementó a 79.1% en comparación con 39.4% en mayores de 18 años.¹¹ La elasticidad por ultrasonido (USG) fue evaluada en 30 pacientes con EC a nivel ileal e ileocolónico que habían iniciado con terapia anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF); los autores encontraron que 27% presentó cicatrización transmural a la semana 14, la cual se manifestó por disminución significativa del engrosamiento intestinal.¹² Un estudio prospectivo evaluó a 44 pacientes con EC a quienes se les realizó entero-resonancia magnética e ileocolonoscopia; se evaluaron dos índices de actividad por entero-resonancia (MaRIA y Clermont) y se correlacionaron con el índice endoscópico de actividad para EC para la detección de úlceras, con sensibilidad de 60%, especificidad de 88% y valor predictivo negativo de 85%.¹³ En otro trabajo multicéntrico y prospectivo se evaluaron los desenlaces de pacientes con EC que presentaron cicatrización transmural y mucosa. Los que alcanzaron cicatrización transmural intestinal tuvieron de manera significativa menores tasas de hospitalización, cirugía y escalonamiento de la terapia médica que aquellos que solo presentaron cicatrización de la mucosa.¹⁴

Tratamiento

Ustekinumab: es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea la subunidad p40 de IL-12 e IL-23 y es usado en pacientes con EC. Los estudios CERTIFI y UNITI reportaron que el cierre completo de fístula fue de 24.2% a dosis de 1 mg/kg

y de 27.7% a dosis de 6 mg/kg en comparación con 14.1% del placebo a la semana 8.¹⁵ En el estudio fase 3 IM-UNITI en el que se administró ustekinumab a dosis de 90 mg cada 8 semanas o 12 semanas, 46.9% y 42.6% respectivamente alcanzaron la remisión clínica significativa sin esteroides a la semana 44 comparados con 29.8% del grupo placebo.¹⁶ En los mismos pacientes con EC se estudió la correlación endoscópica e histológica, la cual fue moderada ($r = 0.60$, $p \leq 0.001$) en los que recibieron ustekinumab a dosis de 90 mg cada 8 semanas en la fase de mantenimiento.¹⁷

Abrilumab: es un anticuerpo monoclonal humano que bloquea las integrinas $\alpha 4\beta 7$. Un estudio fase 2b multicéntrico, doble ciego y controlado incluyó a 249 pacientes con EC moderada a grave que fueron aleatorizados para recibir placebo o abrilumab a dosis de 21 o 70 mg por vía subcutánea a las semanas 0, 2 y 4 y posteriormente cada 4 semanas. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre los grupos de abrilumab y placebo ($p = 0.76$).¹⁸

Filgotinib: es un inhibidor selectivo de la Janus cinasa 1 (JAK1). En un estudio fase 2 que evaluó la eficacia y seguridad de filgotinib en pacientes con EC con actividad moderada a grave quienes fueron aleatorizados para recibir 200 mg de filgotinib o placebo por 10 semanas, la remisión clínica se alcanzó en 47% con filgotinib comparado con 23% con placebo ($p = 0.007$). Los efectos adversos se presentaron por igual en ambos grupos.¹⁹ En otro estudio se reportó el mantenimiento de la respuesta y la remisión clínica con filgotinib las cuales fueron de 67-79% y 50-71% respectivamente en los grupos que recibieron filgotinib a dosis de 100 o 200 mg al día en la semana 20. Los efectos adversos se presentaron en 9% del grupo de filgotinib y 4% del grupo de placebo sin diferencias significativas.²⁰

Mongersen es un oligonucleótido anti-sentido de la secuencia complementaria de Smad7 que se administra a pacientes con EC. Se encontró que la remisión clínica fue de 32% a 48% y la respuesta endoscópica de 37% a la semana 12.²¹

QBECO: es una novedosa terapia inmunomoduladora específica de tejido que restaura la función inmune innata. En un estudio, 68 pacientes con EC moderada a grave fueron aleatorizados a recibir QBECO o placebo por vía subcutánea cada tercer día. Las tasas de respuesta y remisión clínica fueron de 50% y 35% en el grupo QBECO en comparación con 25.8% y 23.5% en el grupo placebo, sin alcanzar diferencias significativas.²²

Conclusiones

Se han identificado diversos marcadores genéticos, serológicos y radiológicos que son factores predictores de respuesta al tratamiento o el curso clínico de la EC. Los avances en el diagnóstico están enfocados a la monitorización o seguimiento de estos enfermos. Finalmente, nuevos tratamientos con diferentes mecanismos de acción están bajo evaluación en pacientes con EC para su potencial uso en el futuro.

Financiamiento

El autor declara que no recibió financiamiento de ningún tipo para este trabajo.

Conflicto de intereses

El Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho es conferencista, líder de opinión y miembro de los comités de Advisory Board para los laboratorios Abbvie, Ferring, Hospira, Janssen, Pfizer y Takeda a nivel nacional e internacional. Ha sido o es conferencista para los laboratorios Almirall, Danone, Farmasa, Grunenthal y UCB. Ha sido o es investigador principal en proyectos a nivel mundial con los laboratorios Abbvie, Allergan, Bristol, Ferring, Pfizer, Roche, Shire y Takeda. Actualmente es presidente de la Pan American Crohn's and Colitis Organisation (PANCCO).

Referencias

- Haritunians T Li D, Liu Z et al. Genetic associations with visceral fat deposition in Crohn's Disease. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Sa 1823.
- Wang MH, Deepak P, Friton J et al. Genome wide search identified genetic variants that can predict TNF antagonist responsiveness in inflammatory bowel disease patients. Sesión de trabajos orales presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. 307.
- Hart A, Li K, Gaink C, Jacobstein D, Brodmerkel C. Genome wide association study of baseline disease characteristics and response to ustekinumab in moderate to severe Crohn's Disease. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu 1839.
- Ramprasad C, Estes D, Damas OM et al. Genetic risk of IBD: predictors of loss response and need for anti-TNF therapy. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Tu 1842.
- Borren NZ, Conway G, Garber J, et al. Crohn's disease patients with a concordant family history are diagnosed earlier and are at increased risk for complicated disease. Sesión de trabajos orales presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. 21.
- Fonseca-Camarillo G, Iturriaga-Goyón E, Furuzawa-Carballeda J, Yamamoto-Furusho JK. Role of IL38 and its antagonist in patients with inflammatory bowel disease. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo 1724.
- Torres J, Wang P, Princen F et al. Anti-microbial antibodies and inflammatory markers are present in the serum of patients with IBD years before diagnosis and can predict disease. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1941.
- Wölfel G, López R, Hösl J et al. The anti-glycan antibodies AMCA and ALCA are associated with shorter time to surgical recurrence in Crohn's disease. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1942.
- Hashash JG, Beatty P, Critelli K et al. Overexpression and hypoglycosylation of MUC 1 is associated with endoscopic recurrence of postoperative Crohn's disease. Sesión de trabajos orales presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. 1127.
- Baillet P, Cadot G, Goutte M et al. Faecal calprotectin and magnetic resonance imaging are highly accurate to detect endoscopic postoperative recurrence in Crohn's disease. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo 1759.
- Berinstein J, Alder J, Waljee A, et al. Validation of a tool predicting complications on cross-sectional imaging among young inpatients with Crohn's disease. Sesión de trabajos orales presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. 19.
- Orlando S, Fraquelli M, Coletta M et al. Ultrasound elasticity imaging predicts therapeutic outcome in patients with Crohn's disease treated with anti-tumor necrosis factor antibodies. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1944.
- Buisson A, Pereira B, Goutte M et al. Magnetic resonance index of activity (MaRIA and Clermont) are highly and equally effective in detecting mucosal healing in Crohn's disease. Sesión de trabajos orales presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. 1128.
- Fernandes S, Vale-Rodriguez R, Bernardo S, et al. Transmural healing is better than mucosal healing in Crohn's disease. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Mo1749.
- Sands BE, Gasink C, Jacobstein D et al. Fistula healing in pivotal studies of ustekinumab in Crohn's disease. Sesión de trabajos orales presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. 981.
- Feagan BG, Gasink C, Pollack P, et al. Effect of maintenance ustekinumab on corticosteroid-free clinical outcomes in patients with Crohn's disease. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1915.
- Li K, Chan D, Pollack P, et al. Efficacy of ustekinumab for induction and maintenance of histological healing in patients with Crohn's disease. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1916.
- Sandborn WJ, Cyrelli M, Hansen MB, et al. Efficacy and safety of abirumab therapy for moderate to severe Crohn's disease. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1924.
- D'Haens GR, Scheiber S, Petryka R et al. Efficacy of filgotinib a selective JAK1 inhibitor, is independent of prior anti-TNF exposure: Subgroup analysis of the phase 2 FITZROY study in moderate to severe Crohn's disease. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1920.
- Vermiere S, Scheiber S, Petryka R et al. Maintenance of clinical effect in patients with moderate to severe Crohn's disease treated with filgotinib, a selective JAK1 inhibitor: Exploratory 20-week data analysis of the phase 2 FITZROY study. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1930.
- Feagan B, Colombel JF, Rossiter G et al. Correlation of clinical and endoscopic outcomes in patients with active Crohn's disease treated with mongersen. Sesión de trabajos orales presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. 1076.
- Gunn H, Sutcliffe S, Pankovich J et al. A phase 1/2 randomized, placebo-controlled, double-blind study of the induction of clinical response and remission by QBECO in subjects with moderate to severe Crohn's disease. Sesión de carteles presentada en DDW; 2017 mayo 6-9; Chicago, IL. Su 1928.