



NOVEDADES EN ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL Y OTROS PROCESOS INFLAMATORIOS

Colitis ulcerativa

M. Martínez-Vázquez

Hospital Zambrano Hellion, Instituto de Medicina Interna, Tecnológico de Monterrey, Sistema Tec Salud, Monterrey, Nuevo León

Recibido el 26 de mayo de 2017; aceptado el 13 de junio de 2017

La reunión americana de gastroenterología presentó reportes interesantes en el manejo de la enfermedad inflamatoria. A continuación se describen los avances en todas las áreas relevantes de esta enfermedad comenzando por aspectos de investigación básica, diagnóstico, monitoreo y tratamiento. El total de trabajos identificados que contenían la palabra clave colitis ulcerosa (CU) fue de 175; se tomaron en cuenta los presentados como orales o carteles relevantes.

Investigación básica

Se presentó un estudio¹ que evalúa la caracterización de la epigenética de la CU, el cual revela que las biopsias de colon de pacientes con CU activa son diferentes en la cromatina en relación con controles sanos. El análisis global muestra que las biopsias de pacientes con CU activa tienen predominio de la pérdida del marcador de histona H3K9me2 mediado por metiltransferasa histona lisina de eucromatina 1 EHMT1), además de que mRNA EHMT1 se correlaciona negativamente con la actividad de la CU y la severidad del grado de inflamación.

Una preocupación de la reconstrucción ileoanal es que con frecuencia puede perderse. El grupo del Cummings² reportó asociación de las nuevas isoformas 1 y 4 del anti-GP2.

La distribución de los pacientes fue la siguiente: bolsa normal 56%, síndrome de bolsa irritable 4%, pouchitis aguda 14%, pouchitis refractaria 16% y EC de la bolsa 10%: positividad y nivel de isoforma 1 de IgG anti-GP2 1 [$p = 0.02-0.001$, área bajo la curva (AUC) 0.77] y 4 ($p = 0.025-0.001$, AUC 0.74) e IgA anti-GP2 isoforma 4 ($p = 0.018-0.004$, AUC 0.77). Anti-GP2 no se vinculó con el índice de actividad de la enfermedad endoscópica o histológica.

Predicción de curación de la mucosa

En el estudio PURSUIT,³ el panel de 13 genes predijo a la semana 6 curación de la mucosa R ($n = 28$) y NR ($n = 29$) al inicio, con un rango de sensibilidad/especificidad de 60% a 85% y área bajo la curva ROC de 0.75. En PROgECT, el panel de genes replicó parcialmente los hallazgos previos con alta sensibilidad > 0.85 y valor predictivo negativo (VPN) > 0.85 ; por lo tanto, identifica con precisión la cicatrización de la mucosa. El panel no replicó el rendimiento previo por especificidad ya que demostró especificidad baja < 0.40 y un valor predictivo positivo (PPV) < 0.40 , lo que refleja una alta tasa de falsos positivos. La conclusión de los autores es interesante. La identificación de pacientes con más de 85% de certeza de no respuesta a terapias anti-TNF y potencialmente a otras

Correspondencia de Autor: Batallón de San Patricio 112, Col. Real de San Agustín, San Pedro Garza García, Nuevo León, México. C. P. 66278. Teléfonos: 045-811-669-2083, 81 8040 6193. Correo electrónico: mamv90@yahoo.com (M. Martínez-Vázquez)

terapias antiinflamatorias ofrece un enfoque para la estratificación o exclusión de estos pacientes en ensayos clínicos tempranos para mejorar los resultados de dichos ensayos.

Diagnóstico y seguimiento

En la CU existen múltiples necesidades no resueltas; en esta reunión se evaluaron múltiples estudios que se enfocaron en mejorar la capacidad diagnóstica y el pronóstico. El grupo de Dhruvan Pate⁴ presentó un modelo pronóstico en pacientes con CU, el primero en incorporar factores de riesgo y desarrollar un riesgo acumulativo para pacientes con CU. Lo relevante del modelo radica en el potencial beneficio de identificar a pacientes para escalar la terapia rápidamente, así como a quienes requieren seguimiento estrecho con el objeto de evitar uso de corticoesteroides.

Evaluar la cicatrización de la mucosa se mantiene como un objetivo importante y aún no bien definido. El nuevo score PICaSSO⁵ puede usarse para definir los hallazgos de la mucosa y el patrón vascular agudo, y la cicatrización en los crónicos en CU, además de reflejar el espectro de los cambios histológicos. Aunque queda claro que es necesario reproducirlo, los resultados muestran concordancia interobservador para la puntuación endoscópica de Mayo en el pre-test ($k = 0.85$; IC 95% 0.78-0.90) y la evaluación posterior ($k = 0.85$, IC 95% 0.77-0.90), por lo que son muy buenos. El score de DUBLIN⁶ es una puntuación compuesta pero sencilla de aplicar que puede calcularse en el momento de la colonoscopia o retrospectivamente. Este estudio muestra resultados que tienen potencial como medida de la actividad inflamatoria en CU. Las curvas ROC demostraron un AUC = 0.79 para la escala de Mayo y calprotectina fecal; área bajo la curva = 0.75 en la predicción y cálculo de la extensión de la enfermedad. La mayor área bajo la curva fue para la puntuación de Dublín: AUC = 0.87.

Tratamiento

Debido a la falta de un estudio que sintetice las terapias para CU leve a moderada, los autores justifican este meta-análisis.⁷ Presentan una conclusión interesante dado que de forma inicial pudiera pensarse que los esteroides tienen mayor potencia: concluyen que en pacientes con CU leve o moderada, la combinación oral y tópica y las dosis altas de mesalazina son superiores a la mesalazina en dosis estándar para inducir la remisión.

Terapia biológica

Abrilumab es un anticuerpo monoclonal diseñado para el tratamiento de la CU. En un estudio fase 2b, multicéntrico,⁸ aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (PBO), con grupo paralelo y multidosis se inscribieron los sujetos con CU moderada a severa (total de Mayo score 6-12). Los sujetos recibieron PBO o abrilumab (7, 21 u 70 mg) subcutáneo (SC) el día 1, semanas 2 y 4, y cada 4 semanas o 210 mg de abrilumab SC el día 1, estratificado por exposición previa a TNF y participación en un subestudio de farmacocinética (PK). Abrilumab demostró un perfil favorable de seguridad, inmunogenicidad, PK, farmacodinamia y eficacia, adecuado para realizar pruebas adicionales en sujetos con CU. Inspirada^{9,10}

fue un estudio de un solo brazo, multicéntrico y abierto que evaluó efecto de adalimumab en la vida real, resultados, costos de atención, satisfacción con el tratamiento y productividad del trabajo en pacientes con CU tratados de acuerdo con la práctica clínica habitual. En los pacientes con CU que perdieron la respuesta, el escalamiento de la dosis de ADA fue una opción efectiva para recapturar la respuesta y la remisión. También se observaron mejoras significativas en la calidad de vida relacionada con la salud, satisfacción en el tratamiento y productividad laboral; además, en uno de los brazos se demostró reducción de manifestaciones extraintestinales.

Este estudio de la vida real,¹¹ mostró que casi la mitad de los pacientes con CU que recibieron vedolizumab (VDZ) no fueron tratados con corticoesteroides. Entre los co-inducidos con corticoesteroides, más de la mitad lo suspendió durante el periodo de seguimiento. A pesar de los pacientes refractarios al tratamiento incluidos en este estudio, la tasa de interrupción del corticoesteroides a las 26 semanas entre los que recibieron VDZ fue mayor de lo que se informó en los ensayos clínicos GEMINI. La persistencia de VDZ fue similar entre los pacientes tratados con corticoesteroides vs. aquellos sin corticoesteroides.

Un estudio¹² de 290 pacientes evaluó la relación de VDZ con afección extraintestinal. Las probabilidades de desarrollo de artropatías durante la terapia con VDZ fue de 5.2%, 10% 13.9% y 17.5% a las semanas 14, 22, 30 y 54, respectivamente. En el análisis multivariado, los predictores de la aparición de artropatías fueron espondilitis anquilosante previa y enfermedad de Crohn. Durante el periodo de seguimiento, 14 (4,8%) pacientes presentaron una manifestación paradójica de la piel, de los cuales ocho (57,1%) ya habían experimentado una manifestación paradójica de la piel asociada con terapia anti-TNF.

Conclusión

La investigación se centra en la medicina personalizada y varias escalas o scores que potencialmente ayudarán a brindar mejor atención a esta enfermedad; se presentaron tanto resultados interesantes en manejo convencional y biológico como datos interesantes respecto a optimizar dosis.

Financiamiento

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio.

Conflicto de intereses

El autor declara ser miembro del Advisory Board para Janssen de México y *speaker* para Janssen, Abbvie, UCB y Pfizer.

Referencias

1. Koutsoumpa M, et al. Characterization and Targeting of the Human Epigenome in Ulcerative Colitis [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S-564.
2. Cummings D, Lopez R, Cruise M, et al. Loss of Tolerance to the Novel GP2 Isoforms 1 and 4 is Associated with but not Predictive

- of Crohn's Disease (CD) of the Pouch in Ulcerative Colitis (UC) Patients after Ileal-Pouch Anal Anastomosis (IPAA) [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S-784.
3. Telesco S, Greenbaum L, et al. Prediction of Non-Response to anti-TNF Therapy in Ulcerative Colitis: Implications for Patient Stratification for IBD Trials and Novel Treatment Paradigms [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S-984-5.
 4. Patel D, Shah Y, et al. A Novel User-Friendly Model to Identify Key Predictors of Corticosteroid Utilization in Newly Diagnosed Patients with Ulcerative Colitis [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S-379.
 5. Iacucci M, Dapermo M, et al. Development and Reliability of the New Endoscopic Virtual Chromoendoscopy Score: The Picasso Score (The Paddington International Virtual Chromoendoscopy Score) in Ulcerative Colitis [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S-642.
 6. Rowan CR, Twomey P, et al. P250 Dublin (Degree of Ulcerative Colitis Burden of Luminal Inflammation) Score, a Simple Method to Quantify Inflammatory Burden in Ulcerative Colitis [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S-774.
 7. Nguyen NH, Fumery M, et al. Comparison of Pharmacological Therapies for Mild-Moderate Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Network Meta-Analysis [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S-593.
 8. Sandborn WJ, Cyrille M, et al. Efficacy and Safety of Abridumab in Subjects with Moderate to Severe Ulcerative Colitis: Results of a Phase 2B, Randomised, Double-Blind, Multiple-Dose, Placebo-Controlled Study [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S-198.
 9. Travis S, Feagan B, et al. Effect of Adalimumab Dose Escalation on Clinical, Health-Related Quality of Life, Treatment Satisfaction and Work Productivity Outcomes among Patients with Ulcerative Colitis in a Clinical Practice Setting: Results from Inspirada [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S-742-3.
 10. Travis S, Feagan B, et al. Effect of Adalimumab on Extraintestinal Manifestations among Patients with Ulcerative Colitis in a Clinical Practice Setting: Results from Inspirada [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S-743.
 11. Patel H, Chastek B, et al. Discontinuation of Corticosteroids among Ulcerative Colitis Patients Treated with Vedolizumab in the United States (US) [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S-396-7.
 12. Tadbiri S, Grimaud JC, et al. Efficacy of Vedolizumab on Extraintestinal Manifestation in Patients with Inflammatory Bowel Diseases: a Post-Hoc Analysis of the Observ-IBD Cohort of the Getaid [abstract]. *Gastroenterology* 2017;152(5 Suppl 1):S-396.