



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Esofagitis eosinofílica

M. R. Zavala-Solares

Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga", Ciudad de México, México

Recibido el 16 de junio de 2018; aceptado el 22 de junio de 2018

Resumen

La esofagitis eosinofílica (EEO) es una enfermedad crónica, inmune de tipo 2, caracterizada por una inflamación y disfunción del esófago, predominante en los eosinófilos. A continuación se comentan las actualizaciones en esta fisiopatología.

Fisiopatología

Estudios previos indican que el microbioma oral y esofágico se encuentra alterado en EEO. Un estudio demostró que el microbioma de la saliva de niños con EEO es diferente al de controles sin EEO. Se observa un predominio de *Streptococcus* y *Haemophilus* en pacientes con EEO ($p < 0.05$) así como una menor diversidad microbiana en la saliva en este grupo de pacientes.¹ Dellon y colaboradores en otro estudio concluyen que el microbioma esofágico en EEO difiere de los controles sin EEO en adultos, con más abundantes *Proteobacteria* y *Actinobacillus*, y menor abundancia de *Rothia* en EEO.²

Safroneeva y colaboradores evaluaron la relación entre los hallazgos endoscópicos basados en el puntaje de EREFS (inflamación: exudados, edema, surcos lineales; fibrosis: anillos, estenosis) y la severidad de síntomas de acuerdo con el índice de actividad de EEO. Concluyeron que

las alteraciones fibróticas e inflamatorias severas contribuyen a la generación de síntomas en pacientes con EEO.³

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal que reconoce un epítipo específico de la integrina $\alpha 4\beta 7$. Vimalathas y colaboradores demostraron que los eosinófilos esofágicos y los linfocitos expresan dicha integrina y con un modesto incremento en los linfocitos de los pacientes con EEO. Vedolizumab inhibió la migración transendotelial de eosinófilos en respuesta a eotaxina-3. Aún se requieren más estudios para conocer si la inhibición de la integrina $\alpha 4\beta 7$ puede ser un tratamiento en EEO.⁴

Diagnóstico

Se necesitan múltiples endoscopias con toma de biopsias esofágicas para corroborar la remisión histológica en pacientes con EEO. En un ensayo piloto con 14 pacientes se empleó *cytosponge* (citosponja) para corroborar la remisión histológica en el tejido obtenido de pacientes con remisión clínica con la dieta de eliminación de seis alimentos y lo compararon con las biopsias obtenidas por endoscopia. Hubo un acuerdo de 80% en ambos estudios, además que *cytosponge* fue seguro y menos costoso que la endoscopia.⁵

Correspondencia de autor: Dr. Balmis núm.148, Col. Doctores, Delegación Cuauhtémoc, Ciudad de México. C. P. 06720. Torre quirúrgica, Departamento de Gastroenterología. Teléfono: (55) 52782348. Correo electrónico: monikazs@hotmail.com (M. R. Zavala-Solares)

Tratamiento

Se ha descrito la eficacia de los esteroides tópicos deglutidos para inducir la remisión en pacientes con EEO. Hasta el momento se desconocía el impacto de la dosis acumulativa y el perfil de seguridad en el mantenimiento. Greuter y colaboradores siguieron durante 5 años a pacientes con EEO por medio de las visitas en una base de datos. El 41% se encontraba con esteroides tópicos deglutidos y fue comparado con pacientes sin esteroides tópicos deglutidos en su tratamiento. Los autores concluyen que la terapia de mantenimiento con esteroides tópicos deglutidos es mas efectiva que no tener tratamiento a largo plazo (90% vs. 37.9%, $p < 0.001$); el tratamiento prolongado e incrementadas dosis acumulativas de esteroides tópicos deglutidos se asocian con mayores tasas de remisión (OR 1.976, $p = 0.027$). Sólo se encontró candidiasis esofágica sintomática en 2.7% de los pacientes. Dado su buen perfil de seguridad, el tratamiento indefinido con esteroides tópicos deglutidos debe ser considerado en EEO.⁶

Una nueva tableta orodispersable de budesonida de 1 mg dos veces al día ha logrado remisión clínica e histológica en 57.6% de pacientes con EEO con 6 semanas de tratamiento. En aquellos pacientes que no presentaron remisión se realizó un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado y multicéntrico. Prolongar este tratamiento a 12 semanas en aquellos pacientes que no presentaron remisión a las 6 semanas incrementa la tasa de remisión a 25% (acumulado con respondedores, un total de 85%).⁷

RPC4046 es un anticuerpo monoclonal anti-interleucina-13. HEROES fue un ensayo de 16 semanas doble ciego, placebo controlado, fase 2, multicéntrico seguido por 52 semanas de extensión de etiqueta abierta (OLE, por las cifras en inglés de *open label extension*). Los pacientes que recibieron 180 mg o 360 mg subcutáneos en las primeras 16 semanas y los que recibieron 360 mg en OLE presentaron mejoría clínica e histológica sostenida en la semana 52. El tratamiento a largo plazo con RPC4046 en general es seguro y bien tolerado a la semana 52.⁸

Dupilumab, un anticuerpo monoclonal anti-interleucina (IL)-4R α completamente humano inhibe la señalización de IL-4 e IL-13, los principales impulsores de la inflamación mediada por tipo 2, y actualmente está aprobado en la EEO. Hirano y colaboradores no encontraron una mejoría en la distensibilidad esofágica realizada con Endoflip en pacientes a quienes se les aplicó 300 mg por semana de dupilumab durante 12 semanas en un estudio aleatorizado, comparado con placebo. La distensibilidad esofágica no se correlacionó con la mejoría endoscópica e histológica demostrada en esa muestra de pacientes.⁹

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento para este trabajo.

Conflicto de intereses

Speaker de Laboratorio Takeda.

Referencias

1. Hiremath G, Shilts M, Rajagopala S, et al. Salivary microbiome is altered in children with eosinophilic esophagitis and is impacted by topical corticosteroids and severity of inflammation. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1157.
2. Dellon E, McCoy N, Barnes C, et al. The esophageal microbiome differs in adults with eosinophilic esophagitis compared with non-EoE controls. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1156.
3. Safroneeva E, Roumet C, Coslovsky M, et al. Both fibrotic and inflammatory endoscopic alterations contribute to symptom severity in adults with eosinophilic esophagitis. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. 313.
4. Vimalathas P, Morgan D, Khalili H, et al. $\alpha 4\beta 7$ integrin is dynamically expressed in eosinophilic esophagitis and mediates eosinophil transendothelial migration. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. 877.
5. Alexander J, Katzka D, Ravi K, et al. Efficacy of cytosponge directed food elimination diet in eosinophilic esophagitis. A pilot trial. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. 310.
6. Greuter T, Safroneeva E, Bussmann C, et al. Maintenance treatment of eosinophilic esophagitis with swallowed topical corticosteroids alters disease course: a 5-year follow-up. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. 311.
7. Lucendo A, Miehlke S, Vieth M, et al. Prolongation of eosinophilic esophagitis treatment with budesonide orodispersable tablets for incomplete responder is effective and safe: results from a 6-weeks open-label treatment phase of the Pivotal Trial EOS-1. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. 309.
8. Dellon E, Collins M, Assouline-Dayana Y, et al. Sustained long-term efficacy and safety of RPC4046, an anti-interleukin-13 monoclonal antibody, in patients with eosinophilic esophagitis: results from the open-label extension of the HEROES study. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. 876.
9. Hirano I, Hamilton J, Collins M, et al. Correlation between esophageal distensibility and objective measures of disease in patients with active eosinophilic esophagitis: a post hoc analysis of a randomized, placebo-controlled, phase 2 dupilumab trial. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1113.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Enfermedad celiaca

L. R. Valdovinos-García,^a A. Altamirano-Barrera^a

^aInstituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México, México

Recibido el 14 de junio de 2018; aceptado el 28 de junio de 2018

Introducción

Se presenta un análisis de los trabajos más sobresalientes con respecto a enfermedad celiaca (EC) que fueron expuestos en la semana de enfermedades digestivas de 2018 en Washington, D.C.

Epidemiología

Con el objetivo estimar la prevalencia serológica de EC en población pediátrica con riesgo genético, se realizó el subanálisis de una cohorte internacional (TEDDY) de niños con familiares de primer grado con diabetes mellitus tipo 1. Tanto en ellos como en donadores de médula ósea se determinó la presencia del antígeno leucocitario humano (HLA). Con estos datos se realizó una estimación de la incidencia acumulada por nación de EC y seroprevalencia. En un total de 6,798 niños, la seroprevalencia fue de 5%. Es importante recordar que la presencia de los anticuerpos no determina el desarrollo de la enfermedad celiaca. Los niños con HLA DQ2 presentaron un mayor riesgo de seroprevalencia positiva. Suecia fue el país con mayor prevalencia de DQ2, con 6.8% seroprevalencia y 2.1% EC; Finlandia y Alemania, 5.9% seroprevalencia y 1.8% EC; mientras que Estados Unidos, 5% seroprevalencia y 1.8% EC.¹ Se ha demostrado que la incidencia de la EC se ha incrementado en los últimos años; esto se debe a su mayor conocimiento y búsqueda intencionada. Con el objetivo de investigar si el aumento de la incidencia se debe

a una mayor realización de pruebas serológicas se analizó el registro médico del condado de Olmsted de 1998 a 2014, periodo en el cual la incidencia de EC se duplicó de 12 a 26, mientras que los estudios serológicos aumentaron 61 veces, es decir de 18.2/100,000 habitantes a 1138.8/100,000. En este estudio mencionan que la incidencia de la EC ha llegado a una meseta y que la búsqueda y sospecha diagnóstica se han incrementado.²

Se cree que la presencia de los anticuerpos precede a la EC clínica, por lo que se realizó un estudio en el que se exploraron los cambios en el reconocimiento de los anticuerpos anti-gliadina deaminada (AGD) y anti-transglutaminasa (ATG) séricos en pacientes con EC pre y posdiagnóstico. A través del análisis sérico de 30 pacientes recabado en dos periodos de antigüedad (2 y 6 años) se midieron ambos anticuerpos AGD y ATG IgA. La mitad de los pacientes (15) presentaron anticuerpos positivos antes de ser diagnosticados con EC y se mantuvieron positivos, mientras que la otra mitad de los pacientes no tuvieron los anticuerpos positivos previos al diagnóstico, demostrando así que la seropositividad puede ser detectada desde 6 años previos al desarrollo de la EC.³

Fisiopatología

Un grupo alemán desarrolló un modelo de experimentación en ratones inmunodeficientes NOD/SCID -/- . A estos modelos

Correspondencia de autor: Vasco de Quiroga 15, Tlalpan, Ciudad de México, México. C.P. 14000. Departamento de Gastroenterología, Laboratorio de Motilidad Gastrointestinal. Tel 55 54870900, ext. 2709, 2711. Correo electrónico: drprapul@gmail.com (L. R. Valdovinos-García)

se les inyectó en peritoneo células mononucleares periféricas de pacientes con EC activa HLA-DQ2/DQ8 positivos y gliadina deaminada tratada con interferón gamma y transglutaminasa. Se formaron tres grupos: uno con ratones no tratados, otro con ratones tratados y alimentados con una dieta con gliadina a 25 % y uno más tratado con dieta libre de gluten (DLG). Tanto los ratones tratados como a los que se les dio gluten en la dieta presentaron una enfermedad intestinal similar a EC con pérdida de peso, atrofia de vellosidades e infiltrado de la mucosa con células inflamatorias. Es el primer modelo animal con un sistema inmune humanizado.⁴

Se sabe que en la EC los péptidos del gluten producen una respuesta inflamatoria con aumento de células Th1 y Th17. La galectina-1 es expresada en la lámina propia, macrófagos, células dendríticas, células reguladoras y células epiteliales. Su función principal es antiinflamatoria e inmunosupresora a través de la inducción de apoptosis de células T activadas y activación de macrófagos, y tiene un papel en la tolerancia inmune. Se formaron tres grupos de 10 pacientes: controles, EC con DLG, EC y dieta libre. En los pacientes con EC activa se observó una disminución de galectina-1 en la superficie de las células mucosas, en el epitelio gastrointestinal y en el estroma, comparados con los controles. En los pacientes con EC y DLG la expresión de galectina-1 aumentó significativamente, por lo que la DLG regula la expresión de galectina-1 e influye en la homeostasis y la tolerancia inmunológica. Por tanto, esta molécula podría tener un papel en el tratamiento de la EC en un futuro.⁵

En otro trabajo se investiga la importancia de la microbiota en la EC. Existe una interacción homeostática entre la dieta, la microbiota y el hospedero. El metabolismo bacteriano del gluten pudiera afectar la inmunogenicidad. La actividad proteolítica de la mucosa depende de la microbiota: en una microbiota sana la actividad proteolítica es baja, mientras que los pacientes con una microbiota alterada tienen una actividad proteolítica aumentada. La actividad aumentada facilita la activación de los linfocitos intraepiteliales y en pacientes genéticamente susceptibles esto facilita la respuesta inmune al gluten. En un modelo animal con ratones exagénicos (sin microbiota) y gnotobióticos (microbiota conocida) C57BL/6 y transgénicos HLA-DQ8 con antecedente diabético (NOD-DQ8), se modificó su microbiota al colonizarlos con dos cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, una productora de elastasa (PA14) y otra no productora de elastasa (lasBmutan). Los inoculados con la cepa productora de elastasa presentaron una respuesta PAR-2 (receptor activado de proteasa) proinflamatoria, con un aumento de los linfocitos intraepiteliales independientemente de ser sometidos a una DGL. Se concluye que las proteasas de la microbiota tienen un impacto en la respuesta inmune del hospedero.⁶

Clínica

El mejor método para confirmar la remisión de la EC es una biopsia por endoscopia; sin embargo, es un método invasivo y costoso. En este estudio, con la finalidad de encontrar una herramienta menos invasiva se investigaron 20 marcadores séricos de actividad en EC: IL9, Jagged 1, MICA (gen de la cadena A del complejo mayor de histocompatibilidad), MICB

(gen de la cadena B del complejo mayor de histocompatibilidad), TSLP (linfopoyetina estromal tímica), IL7E, IL33, granzimas A y B, lipocalina 2, CD30, CCL27, CD14, CD 27, CCL11, CxCL11, CD163, LGR5 (receptor acoplado a proteína G que es rico en repeticiones leucina 5), L-FABP (proteínas de unión a ácidos grasos hepáticas), I-FABP (proteínas de unión a ácidos grasos hepáticas). Se estudiaron cuatro grupos de pacientes: el primero con 19 pacientes con EC y desafío de 14 días con gluten; el segundo con 24 pacientes con EC de diagnóstico reciente sin tratamiento y enfermedad activa; el tercero con 23 pacientes con EC y DLG en remisión; y el cuarto con 10 controles sanos. La mayoría de los marcadores no presentaron correlación con la actividad histológica de la EC. La lipocalina 2 se elevó al inicio del reto, por lo que podría ser un potencial marcador temprano de actividad, mientras que L-FABP e I-FABP son marcadores tardíos de actividad (se elevaron 14 días posteriores al reto).⁷

En otro estudio transversal de 10 pacientes con EC realizado para verificar la curación de la mucosa, se aplicó simvastatina, la cual es metabolizada por el citocromo CYP3A4 que se expresa en las vellosidades intestinales; es decir, tiene una tasa metabólica en las vellosidades intestinales y podría ser utilizada como marcador de la curación de la mucosa. En 10 pacientes con EC y DLG y en 10 sujetos sanos, se tomaron cinco muestras sanguíneas entre los 0 y 180 minutos de administración de simvastatina y se midió la C_{máx} de un metabolito (simvastatina ácida). Los pacientes con diagnóstico reciente de EC tuvieron niveles altos del metabolito, los pacientes con EC bajo DLG tuvieron valores intermedios y los controles sanos mostraron niveles bajos. El metabolismo de la simvastatina en la mucosa intestinal podría ser un reflejo de la integridad de la mucosa.⁸

Una DLG es difícil de cumplir; para verificar el apego, se realizó un estudio mediante la búsqueda de péptidos inmunogénicos del gluten (GIP) en evacuaciones y orina de 26 pacientes con EC y DLG. Diez pacientes (20.8%) con DLG tuvieron al menos una prueba positiva. La ausencia de estos péptidos verifica el apego a una DLG.⁹ Otro estudio con el mismo objetivo (verificar el apego a una DLG) y con la medición de GIP se realizó en 14 pacientes con DLG. Se estudiaron tres muestras urinarias y cuatro de evacuaciones. Doce pacientes presentaron al menos una muestra positiva.¹⁰ Los GIP son útiles para indagar las pequeñas transgresiones de la dieta; por el momento desconocemos su utilidad clínica.

Tratamiento

En pacientes con EC refractaria tipo 2, se efectuó un ensayo clínico aleatorizado placebo-controlado; este grupo de pacientes tiene una alta mortalidad (50%) y 25% de ellos puede progresar a linfoma T intestinal. La interleucina 15 (IL-15) tiene un papel importante en esta patología; el marcador histológico es la atrofia de vellosidades con infiltración por linfocitos aberrantes CD3- CD8-. En este estudio se administró a 19 pacientes con EC refractaria tipo 2 la molécula AMG157 (anticuerpo monoclonal contra IL-15). Al analizar las biopsias no se encontraron diferencias significativas en la infiltración de linfocitos; sin embargo, se identificó una mejoría en la atrofia en 27% de los pacientes, la cual se correlacionó con una mejoría clínica, al disminuir de manera importante

el número de evacuaciones.¹¹ El AMG715 podría ser una opción terapéutica en este grupo.

Conclusión

La EC continúa siendo una enfermedad de interés internacional, aún existen muchas preguntas por resolver, cada vez se tienen más instrumentos para medir el apego adecuado a la dieta libre de gluten y mejores técnicas para corroborar la curación de la mucosa. Finalmente se cuenta con una molécula promisoría para el tratamiento de la EC refractaria tipo 2.

Financiamiento

Los autores no recibieron financiamiento para este trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés para la realización de este trabajo.

Referencias

1. Gallant ML, Lee HS, Hagopian W, et al. Incidence of celiac disease autoimmunity and celiac disease in the general population: Teddy Study [abstract]. *Gastroenterology* 2018;154(6 Suppl. 1):Sa2007.
2. Choung RS, Sharma A, King KS, et al. The rise in incidence of CD has stopped despite increasing application of CD serology testing: A population-based study [abstract]. *Gastroenterology* 2018;154 (6 Suppl. 1):576.
3. Choung RS, Jayaraman V, Marietta E, et al. Expanding immune reactivity against gliadin and TTG epitopes long precedes celiac disease diagnosis [abstract]. *Gastroenterology* 2018;154(6 Suppl. 1):578.
4. Encalada Ventura MA, Bellinghausen I, Ose R, et al. Development of a novel in vivo model for celiac disease in mice with a fully humanized immune system [abstract]. *Gastroenterology* 2018;154(6 Suppl. 1):494.
5. Sundblad V, Quintar AA, Morosi L, et al. Galectin-1 expression delineates response to treatment in celiac disease patients and suggests a potential novel therapeutic target [abstract]. *Gastroenterology* 2018;154(6 Suppl. 1):Su1165.
6. Caminero Fernandez A, McCarville J, Galipeau HJ, et al. Microbial proteases increase sensitivity to dietary antigen through par-2 signaling [abstract]. *Gastroenterology* 2018;154(6 Suppl. 1):Su1168.
7. Monguzzi E, Surabattula R, Elli L, et al. Search for and identification of serum markers of celiac disease activity [abstract]. *Gastroenterology* 2018;154(6 Suppl. 1):495.
8. Sealey Voyksner JA, Murray JA, Khosla C, et al. Simvastatin as a biomarker for intestinal villous health for recovering celiac disease patients [abstract]. *Gastroenterology* 2018;154(6 Suppl. 1):Mo1045.
9. Costa A, Sugai E, Temprano P, et al. Gluten immunogenic peptide (GIP) excretion shows evidence of dietary transgressions in asymptomatic treated celiac disease patients [abstract]. *Gastroenterology* 2018;154(6 Suppl. 1):Su1175.
10. Silvester JA, Cebolla A, Rigaux L, et al. Determination of Gluten Grams Ingested and Excreted by Adults Eating Gluten-Free (Doggiebag) [abstract]. *Gastroenterology* 2018;154(6 Suppl. 1):619.
11. Cellier C, Bouma G, van Gils T, et al. AMG714 (Anti-IL-15 MAB) halts the progression of aberrant intraepithelial lymphocytes in refractory celiac disease type II (RCD-II): A phase 2A, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating AMG 714 in adult patients with RCD-II/Pre-EATL [abstract]. *Gastroenterology* 2018;154(6 Supl1):616.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Dieta: intolerancias, alergias y alimentos funcionales

L. A. López-Luría

Hospital Ángeles Lomas, Ciudad de México, México

Recibido el 12 de junio de 2018; aceptado el 19 de junio de 2018

La alimentación y la nutrición son de suma importancia en el conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades gastrointestinales, en su prevención y tratamiento. Poco a poco existe mayor interés por parte del gastroenterólogo en el estudio e investigación de las intervenciones dietarias para el manejo de múltiples patologías, puesto que el tracto gastrointestinal es el principal sitio de digestión química y mecánica, así como de absorción de nutrientes.

En la semana de enfermedades digestivas 2018 (DDW: Digestive Disease Week), realizada en la ciudad de Washington, D.C., Estados Unidos de Norteamérica, se discutieron múltiples trabajos sobre el papel de la alimentación en las enfermedades gastrointestinales. En el presente escrito se presentan algunos de los más sobresalientes.

En un simposio en el cual participó la Dra. A. Saddler, gastroenteróloga de la Universidad George Washington, propuso que la nutrición debe ser una herramienta en la prevención de las enfermedades; sin embargo, también se debe considerar un factor etiológico de las mismas. La nutrición debe aportar el sustrato para reparar los tejidos, mantener la integridad de la mucosa y disminuir la translocación bacteriana y la cascada de la inflamación. Al manipular la dieta podemos mitigar síntomas gastrointestinales y mejorar o disminuir los efectos adversos de los medicamentos. Algunas de estas intervenciones son el uso de dietas

antiinflamatorias, bajas en residuo y bajas en carbohidratos fermentables, el consumo de alimentos médicos, fórmulas enterales, probióticos y prebióticos, glutamina, cúrcuma y soluciones de hidratación oral, entre otros.¹

Las intervenciones dietarias deben ser cuidadosamente elegidas e individualizadas para abordar las necesidades de una población de pacientes en específico.

En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se sabe que el factor ambiental como la dieta “occidental”, alta en grasas y proteínas, pero baja en frutas y verduras, puede estar asociada con el incremento del riesgo de padecerla.² Este año Keshteli y colaboradores³ presentaron un trabajo cuyo objetivo era investigar la efectividad de una dieta antiinflamatoria para el mantenimiento de la remisión en pacientes con colitis ulcerosa (CU): a 53 pacientes con CU en remisión (Mayo < 3) los aleatorizaron para llevar una dieta antiinflamatoria (AID) por 6 meses, la cual consistía en disminuir el consumo de carnes rojas, azúcares refinados y alcohol, y elevar el consumo de yogur, proteínas, fibra, zinc, selenio, fósforo, vitamina A, niacina y colina versus el grupo de control (“Canada’s Food Guide” CFD). A pesar de que clínicamente el grupo de estudio no mostró de manera significativa una menor recurrencia de casos de recaída (19.2% vs. 29.6%, $p = 0.38$), sí se observó de modo importante que los niveles de calprotectina fecal aumentaban en los pacientes con CFD

Correspondencia de autor: Avenida Vialidad de la Barranca s/n, Valle de las Palmas, Huixquilucan, Estado de México, México. C. P. 52763. Hospital Ángeles Lomas, consultorio 135. Teléfono 5531-5069. Correo electrónico: luz_luria@hotmail.com (L. A. López-Luría)

y que esto llevaba a un cambio en la microbiota fecal, con disminución de los niveles de *Clostridiaceae*, *Lactobacillaceae*, *Bifidobacteriaceae* y *Lachnospiraceae*. Con base en lo anterior, la dieta juega un papel no sólo en el riesgo de padecer EII, sino en el aumento de las recaídas subclínicas y de cambios en la microbiota fecal.

La curcúmina se conoce por sus efectos antiinflamatorios y por tanto se considera un alimento funcional; los alimentos funcionales, aparte de su contenido nutritivo, contienen ingredientes que desempeñan una actividad específica en las funciones fisiológicas del organismo humano, favoreciendo la salud. Se presentó un trabajo acerca del efecto de la curcúmina⁴ en roedores, a los cuales se indujo colitis experimental con el reactivo hapteno 2,4,6-ácido trinitrobenceno sulfónico (TNBS), concluyendo que la curcúmina acelera la cicatrización de la colitis inducida por TNBS debido a sus efectos antiinflamatorios mediados por prostaglandinas endógenas y óxido nítrico; la regulación a la baja de la expresión de HIF-1 α (factor inducido por hipoxia-1 α), IL-1 β (interleucina-1 β) y TNF- α (factor de necrosis tumoral α) causa cambios en la distribución y estructura de la microbiota intestinal y puede revertir parcialmente los cambios en la diversidad de la microbiota en la colitis de roedores.

Muchos pacientes con EII también pueden experimentar síntomas gastrointestinales funcionales cuando se encuentran en estado no activo de la enfermedad (calprotectina fecal < 250 y proteína C reactiva < 10 mg/L). La restricción de carbohidratos fermentables en este grupo de pacientes puede ser una opción viable de tratamiento. Se presentó un trabajo aleatorizado, controlado con placebo para valorar el efecto de una dieta baja en oligosacáridos, disacáridos, monosacáridos y polioles fermentables (FODMAP) sobre síntomas, microbiota intestinal, marcadores de inflamación y linfocitos T (α 4 β 7+). Al final del ensayo, más pacientes informaron un alivio adecuado de los síntomas gastrointestinales siguiendo la dieta baja en FODMAP (14/27, 52%) que la dieta simulada (4/25, 16%) ($p = 0.007$); sin embargo, también disminuyeron los niveles de especies inmunoreguladoras de la microbiota intestinal.⁵

Para seguir con los trastornos de hipersensibilidad, en la sensibilidad al gluten no celiaca (SGNC) las causas patogénicas exactas se desconocen, pero se sabe que no se trata de una reacción inmunológica ni alérgica. Actualmente se está investigando si los inhibidores de la tripsina/amilasa (ATI) podrían ser el desencadenante de esta reacción. Los ATI representan 3% de las proteínas del trigo, tienen una alta resistencia a las enzimas digestivas e independientemente de cómo se cocinan, su actividad inmunológica no cambia. Heib y colaboradores⁶ presentaron un trabajo experimental en roedores alimentados con ATI, comparable con el consumo diario de trigo humano, y demostraron la activación de las células mieloides no sólo en el intestino, sino también en los ganglios linfáticos. Para investigar la influencia de ATI en el desarrollo de la alergia alimentaria utilizaron un modelo de alergia a los alimentos inducida por antígenos orales en roedores. Los roedores alimentados con ATI desarrollaron una alergia alimentaria inducida por antígeno oral más grave en comparación con los ratones de control. Todos los animales que recibieron la dieta que contenía ATI desarrollaron diarrea, mientras que 20% de los animales con una dieta libre de ATI idéntica presentaron sólo síntomas menores. Los ATI activan los receptores Toll tipo 4 en las células dendríticas y los

macrófagos, atravesando el intestino a través del epitelio, e inducen la liberación de IL-15, IL-8 y CCL2 (ligando de quimiocina CC-2). Con esto vemos que no solamente el gluten puede ser la causa de los síntomas en pacientes con SGNC, sino que hay otros componentes del trigo que tienen cierta actividad inmunológica.

Por otro lado, en la distribución de macronutrientes de una dieta balanceada hasta 50 a 60% lo constituyen carbohidratos, 20 a 30% grasas y el resto proteínas. La mayor parte de estos carbohidratos se hidrolizan por las enzimas del borde en cepillo a monosacáridos. Simmer y colaboradores⁷ presentaron un estudio en el que el objetivo era valorar la prevalencia de deficiencia de sacarasa-isomaltasa (DSI) en pacientes con síntomas gastrointestinales; encontraron que de los 102 pacientes que completaron el estudio, 17% tenía una prueba de aliento con sacarasa positiva, sugerente de DSI, y que de ellos hasta un tercio llevaba tratamiento por más de 2 años y a 65% se le había dado diagnóstico de síndrome de intestino irritable. Estos hallazgos cambian completamente el tratamiento y el pronóstico del paciente, una condición tratable con modificación dietética y suplementos enzimáticos.

En conclusión, sabemos que los componentes de las dietas tienen efectos directos sobre la fisiopatología de las enfermedades, por lo que también juegan un papel importante en la terapéutica. No todos los tipos de dietas son para todos, deben individualizarse para cada paciente en relación con su padecimiento. Cada día se conoce más del efecto que los alimentos tienen sobre diversidad bacteriana de la microbiota intestinal, por lo que las dietas restrictivas podrían ser una causa de disbiosis. Hay que hacer uso de los alimentos funcionales para el tratamiento de enfermedades y en general para la alimentación diaria, siempre y cuando existan estudios que valoren su beneficio. El principio fundamental de la alimentación será lo que se conoce gracias al padre de la medicina moderna: “Deja que la comida sea tu medicina y la medicina tu alimento” (Hipócrates, 400 a. C.).

Financiamiento

Beca para la asistencia al evento por parte de Laboratorios SANFER.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés para la realización de este trabajo.

Referencias

1. Saddler A. Nutrition therapy in the management of digestive disease. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. 3105.
2. Hou JK, Abraham B, El-Serag H. Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease; a systematic review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2011;106:563-573.
3. Keshteli Ammar H, Madsen K, Nickurak C, et al. An anti-inflammatory diet prevents subclinical inflammation and associated changes in gut microbiota and associated changes in gut microbiota and metabolomic profiles in ulcerative colitis patients. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1747.

4. Majka J, Kwiecien S, Surmiak M, et al. Curcumin accelerates the healing of experimental colitis via mechanism involving endogenous prostaglandins, nitric oxide and the modulation of gut microbiota. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Mo1952.
5. Cox S. R, Stagg A, Fromentin S, et al. Low FODMAP diet improves functional-like gastrointestinal symptoms but reduces Bifidobacteria and Faecalibacterium prausnitzii in quiescent inflammatory bowel disease: a randomised controlled trial and metagenomic analysis. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. 902.
6. Heib V, Steinbach F, Rosigkeit S, et al. Wheat amylase/trypsin inhibitors aggravate oral antigen induced food allergy. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C.1950.
7. Simmer S, Chey W, Eswaran S, et al. Is sucrase-isomaltase deficiency an under-recognized cause of IBS-S symptoms? Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington D.C. Mo1966.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Avances en la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI)

J. K. Yamamoto-Furusho

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", Ciudad de México, México

Recibido el 06 de junio de 2018; aceptado el 12 de junio de 2018

Introducción

La colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI) es un subtipo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), la cual es una entidad de etiología desconocida, de carácter crónico e incurable. A continuación se describen los trabajos más relevantes que se presentaron en la ECCO y la Digestive Disease Week (DDW) llevada a cabo en el mes de junio de 2018 en Washington, D.C.

Epidemiología

La EII se considera una enfermedad emergente por el incremento de su incidencia y prevalencia a nivel mundial. En un estudio multicéntrico realizado a nivel de todo nuestro país se encontró que la frecuencia en el diagnóstico de la EII se ha incrementado de manera estadísticamente significativa en los últimos 17 años y que la CUCI es cinco veces más frecuente que la enfermedad de Crohn (EC).¹

Etiopatogenia

Microbiota: *Faecalibacterium prausnitzii* produce butirato, el cual tiene efectos antiinflamatorios al inhibir la producción de interleucinas 6 y 17 ya que promueve la diferenciación de células T reguladoras en modelos animales de EII.²

Inmunología: La expresión de interleucina (IL) 3 y su receptor inducen una respuesta reguladora al promover la secreción de citocinas antiinflamatorias como la IL-10. En este estudio se encontró incrementada de manera significativa la expresión proteica en pacientes con CUCI pero no EC comparados con los controles y además se correlacionó con la actividad de la CUCI.³ El agonista del TLR9 llamado cobitolimod (DIMS0150), que se administra por vía rectal en modelo animal y humanos, modula la respuesta inmune al disminuir la expresión de IL-17 así como incrementar la expresión de IL-10 en la mucosa colónica y el número de células T reguladoras, lo cual podría considerarse un blanco terapéutico en pacientes con CUCI.⁴ En un estudio de cohorte de 45 pacientes con diagnóstico reciente de CUCI, se les midieron a nivel serológico diversas citocinas y quimiocinas encontrándose que los niveles elevados de IL-6 son predictores de gravedad endoscópica; IL-10 e IL-13 estuvieron asociadas con la refractariedad por esteroides, mientras que IL-10, oncostatin M, CXCL-8, factor estimulante de granulocitos-macrófago y el receptor soluble 2 del factor de necrosis tumoral se correlacionaron con recaída en el primer año del diagnóstico.⁵

Monitorización

Se desarrolló un índice llamado TrueColors en CUCI (TCUC) en 66 pacientes con esta enfermedad; para ello se evaluaron 208 consultas cuyas variables consideradas son: índice

Correspondencia de Autor: Vasco de Quiroga 15, Colonia Belisario Domínguez, Sección XVI, Delegación Tlalpan, Ciudad de México, México. C. P. 14080. Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología. Teléfono: 55 73 34 18.

Correo electrónico: kazuofurusho@hotmail.com (J. K. Yamamoto-Furusho)

simple de actividad de las CUCI, calidad de vida (IBD Control-8), calprotectina fecal, hemoglobina, leucocitos, plaquetas, proteína C reactiva, albúmina, ferritina e índice de saturación. Este índice predice la optimización del tratamiento en 99% con sensibilidad de 95%, especificidad de 71%, valor predictivo positivo de 58% y negativo de 97%.⁶

Se realizó un trabajo con 60 pacientes con CUCI a quienes se evaluó con ultrasonografía abdominal en las primeras 3 semanas posteriores a la colonoscopia y sin ajustes al tratamiento. Los resultados mostraron que el engrosamiento de la pared mayor de 2.1 mm fue el mejor hallazgo que pudo discriminar entre Mayo 0 y Mayo de 1 a 3 con sensibilidad de 83.5% y especificidad de 91.8%. La pérdida de las haustras fue predictiva de actividad, pero no pudo discriminar el grado de actividad. El puntaje global de este índice por ultrasonido mostró alta correlación con la actividad endoscópica ($r = 0.844$, $p \leq 0.001$).⁷

Setenta y cuatro pacientes con CUCI grave fueron evaluados por TAC abdominal en las primeras 48 horas de su ingreso hospitalario, identificándose que la estratificación de la pared fue un marcador predictor de la necesidad de terapia de rescate o colectomía ya que se encontró en 66% de los pacientes con RM = 17, IC 95% 3.09-93.43.⁸

A un total de 50 pacientes con CUCI se les realizó colonoscopia con toma de al menos tres biopsias colónicas con el fin de evaluar la actividad histológica con los índices de Riley y Nancy así como determinar marcadores fecales como lactoferrina, calprotectina, elastasa, S100A 12 y la neurotoxina derivada de eosinófilo (EDN). En este estudio se encontró correlación significativa de los índices histológicos (Riley y Nancy) con todos los marcadores fecales antes mencionados.⁹

Tratamiento

Tofacitinib: Es una molécula pequeña inhibidor de la Janus cinasa (JAK) la cual fue aprobada por la Food Drug Administration (FDA) el 30 de mayo de 2018 para su uso en pacientes con CUCI. En este estudio se analizaron 1,157 pacientes que recibieron 5 o 10 mg de tofacitinib cada 12 horas por vía oral hasta por 4.4 años de seguimiento. Los resultados de seguridad mostraron que los eventos adversos más frecuentes calculados por tasa de incidencia fueron infección por herpes zoster (4.1 por 100 personas año), infecciones graves (2.0 por 100), infecciones oportunistas (1.3 por 100), cáncer de piel tipo no melanoma (0.7 por 100), eventos cardiovasculares mayores y perforación intestinal (0.2 por 100). El tratamiento con tofacitinib es seguro, aunque las reacciones adversas son dosis-dependientes.¹⁰ Además en otro estudio de las mismas cohortes OCTAVE 1 and 2 se demostró que el re-tratamiento posterior a la suspensión de tofacitinib a dosis de 10 mg fue eficaz y bien tolerado desde la semana 8 al año de seguimiento.¹¹

Apremilast: Es un inhibidor oral de moléculas pequeñas de la fosfodiesterasa 4 que actúa a nivel intracelular para modular las citocinas pro y antiinflamatorias. Se trata de un estudio fase 2 que incluyó a 170 pacientes con CUCI que fueron aleatorizados a recibir 30 o 40 mg de apremilast o bien placebo hasta 12 semanas. Los resultados mostraron que los pacientes que recibieron apremilast a dosis de 30 mg tuvieron diferencias significativas en la remisión clínica,

endoscópica e histológica comparados con el grupo con placebo.¹²

Cannabis: Estudio clínico aleatorizado y controlado con placebo que incluyó a 38 pacientes con CUCI refractarios a tratamiento convencional quienes fumaron dos cigarros al día (500 mg de cannabis por cigarro) o placebo; se observaron diferencias significativas en la respuesta clínica y endoscópica. No se presentaron eventos adversos serios.¹³

Ozanimod: Es un agonista oral del receptor de esfingosina subtipos 1 y 5 que produce secuestro linfocitario. En el estudio fase 2 clínico aleatorizado y controlado con placebo en pacientes con CUCI moderado a grave que recibieron 0.5 o 1 mg de ozanimod o placebo hasta la semana 32 se documentó mejoría y remisión histológica significativa en los grupos de ozanimod comparados con placebo a la semana 32.¹⁴

Recombinante oral anti-TNF alfa: OPRX-106 es un agente oral de proteína recombinante de fusión anti-TNF que fue administrado en un estudio fase 2 a 25 pacientes con CUCI de leve a moderado que fueron aleatorizados para recibir 2 u 8 mg o placebo una vez al día por 8 semanas. Los resultados mostraron que de los pacientes que recibieron OPRX-106, 67% alcanzó mejoría clínica y 42% remisión clínica, por lo que se concluye que es una terapia efectiva y segura.¹⁵

Mirikizumab: Es un anticuerpo que inhibe la subunidad p19 de la interleucina 23. En un estudio fase 2 clínico, controlado y aleatorizado con placebo se evaluó la eficacia y seguridad de mirikizumab a dosis de 600 mg, 200 mg y 50 mg, y placebo en pacientes con CUCI moderado a grave. Los resultados mostraron que mirikizumab es efectivo de manera significativa para inducir respuesta y remisión clínica, así como cicatrización de la mucosa en la dosis de 200 mg en comparación con placebo a la semana 12. Los efectos adversos fueron similares en todos los grupos de tratamiento.¹⁶

Terapias biológicas en CUCI: En esta revisión sistemática de 13 estudios se concluye que las terapias biológicas más efectivas para la cicatrización de la mucosa de pacientes con actividad moderada a grave por CUCI son infliximab, adalimumab, golimumab y vedolizumab.¹⁷

En conclusión, continúan avances importantes en el conocimiento acerca de etiopatogenia, diagnóstico, monitorización o seguimiento y nuevos tratamientos en pacientes con CUCI, como la aprobación de tofacitinib por la FDA para CUCI.

Financiamiento

El autor no recibió financiamiento 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, Schering Plough y Takeda a nivel nacional e internacional. Ha sido o es conferencista para los laboratorios Alfa Sigma, Almirall, Astra Zeneca, Danone, Farmasa, Grunenthal, MSD y UCB. Ha sido o es investigador principal en proyectos a nivel mundial con los laboratorios Abbvie, Bristol, Celgene, Ferring, Gilead, Pfizer, Roche, Shire y Takeda. Actualmente es presidente de la Pan American Crohn's and Colitis Organization (PANCCO).

Referencias

1. Yamamoto-Furusho JK, Sarmiento A, Toledo-Mauriño J, et al. Clinical and sociodemographical characteristics of inflammatory bowel disease in Mexico: Multicentric nation-wide study (EPIMEX-IBD). Sesión de carteles presentada en: ECCO; 2018 febrero 14-17, 6-9: Viena, AT. P839.
2. Zhang M, Zhou L, Yu C. Faecalibacterium prausnitzii produces butyrate to maintain TH17/TREG balance and to ameliorate colorectal colitis by inhibiting histone deacetylase 1. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, DC. 128.
3. Zundler S, Spocinska M, Popp V et al. IL3 exerts protective effects in experimental colitis via IL10 secreting TR1 cells. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. 381.
4. Schmitt H, Billmeier U, Ulmschneider JI et al. The TLR9 agonist cobitolimod modulates the immune system in ulcerative colitis patients by balancing the TH17/T-Reg cell response. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Tu1765.
5. Roosenboom B, SmidsC, Wahab P, et al. Serum cytokines and chemokines in newly diagnosed ulcerative colitis patients predicting effect on treatment and disease course. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Tu1769.
6. Walsh A, Hinds C, Sexton V, et al. Developing an index that predicts escalation of therapy at an outpatient appointment in patients with known ulcerative colitis (UC). Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Su1795.
7. Bots S, Nylund K, Lowenberg M et al. Assessing disease activity in ulcerative colitis patients: Development of a novel ultrasonographic disease activity index. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Su1797.
8. Cushing KC, Gee M, Kordbacheh H, et al. Mural stratification on CT scan independently predicts need for medical or surgical rescue therapy in acute severe ulcerative colitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Su1808.
9. Langhorst J, Schroder D, Koch A, et al. Monitoring histological activity in ulcerative colitis-correlation of fecal biomarkers with Riley score and the Nancy index. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Su1817.
10. Sandborn WJ, Panes J, D'Haens GR, et al. Tofacitinib for the treatment of ulcerative colitis: Up to 4.4 years of safety data from global clinical trials. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. 904.
11. Colombel JF, Panes J, Bressler B, et al. Efficacy and safety of tofacitinib retreatment for ulcerative colitis after treatment interruption: results from the OCTAVE clinical trials. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. 905.
12. Danese S, Neurath M, Kopon A, et al. Apremilast for active ulcerative colitis: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. 813.
13. Naftali T, Schliedder LB, Benjaminov FS, et al. Cannabis induces clinical and endoscopic improvement in moderately active ulcerative colitis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1744.
14. Sandborn WJ, Feagan BG, D'Haens GR, et al. Ozanimod induces dose-responsive histological improvement with high agreement with clinical remission and endoscopic mucosal healing: Results from the TOUCHSTONE study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1752.
15. Almon E, Goldin E, Sbeit W, et al. A novel orally administered recombinant anti-TNF alpha fusion protein for the treatment of mild to moderate ulcerative colitis: Results of a phase 2A clinical trial showing promising results. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. 739.
16. Sandborn WJ, Ferrante M, Bhandari BR, et al. Efficacy and safety of anti-interleukin 23 therapy with mirikizumab in patients with moderate to severe ulcerative colitis in a phase 2 study. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5, Washington, D.C. 882.
17. Ricciuto A, Al-Darmaki A, Stewart MJ, et al. Biological interventions for induction and maintenance of mucosal healing in ulcerative colitis: A Cochrane systemic review. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa 1754.



REVISTA DE GASTROENTEROLOGÍA DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Enfermedad de Crohn

A. I. Casanova-Lara

Hospital Regional Número 17, IMSS, Cancún, Quintana Roo, México

Recibido el 15 de junio de 2018; aceptado el 28 de junio de 2018

Introducción

En el mes de junio de 2018 se llevó a cabo la Semana de Enfermedades Digestivas 2018 (DDW, Digestive Disease Week) en la ciudad de Washington, D.C., Estados Unidos de Norteamérica. En 5 días hubo más de 100 sesiones con el tema de enfermedad inflamatoria intestinal; de éstas, más de 40 presentaciones orales y más de 150 carteles hicieron referencia a la enfermedad de Crohn (EC). En este trabajo se realizará un análisis de las investigaciones más relevantes.

Etiopatogenia

Los factores ambientales y la predisposición genética son parte de la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII); en una cohorte de Finlandia en la que 0.6% desarrolló EC se encontró que: fumar durante el embarazo aumentó el riesgo de EII, el uso de antibióticos durante el embarazo aumentó el riesgo de EC y la administración de suplementos de hierro por vía oral en la infancia y la vacunación contra tétanos, difteria y polio disminuyeron el riesgo de desarrollar EII.¹ Estudios previos sugieren que niveles bajos de vitamina D aumentan el riesgo de EC. En un estudio de casos y controles, se midieron niveles de 25-hidroxivitamina

D y se identificaron polimorfismos genéticos en el receptor de vitamina D 8 años antes del diagnóstico y después del diagnóstico de EC; se concluyó que los niveles de vitamina D no contribuyen al desarrollo de EC y, en cambio, la EC puede conducir a niveles más bajos de vitamina D.² STAT3 es un factor de transcripción en las respuestas inmunes tanto innatas como adaptativas de la mucosa. Un estudio en la Universidad de Florida demostró que tanto la expresión como la actividad de STAT3 aumentan en sangre periférica y en los tejidos intestinales inflamados de pacientes con EC; además, se encontró que el tratamiento con ustekinumab mostró una actividad reducida de STAT3.³ La fisiología del sueño y la fisiopatología de la EII implican la superposición de las relaciones inmunológicas y de señalización celular; mientras que la EII activa promueve un sueño deficiente, estudios previos mostraron que un sueño deficiente puede predecir una recaída clínica. En la Universidad de Chicago investigaron si la mala calidad del sueño es un factor de riesgo de hospitalización o cirugía en la EC y concluyeron que la mala calidad del sueño medida por el PSQI (índice de calidad del sueño de Pittsburgh) es un factor de riesgo de hospitalización o cirugía en la enfermedad de Crohn, independientemente de la actividad clínica de la enfermedad.⁴

Correspondencia de autor: Avenida Politécnico Nacional, Región 509, Sin nombre. Cancún, Quintana Roo, México. C. P. 77533. Tel: 5524983343. Correo electrónico: zucena_casanova@hotmail.com (A. I. Casanova-Lara)

Diagnóstico

La búsqueda de nuevos biomarcadores es de vital importancia en la EII. RAID-CD Monitor es una nueva herramienta desarrollada por GoodGut SL basada en biomarcadores bacterianos. En España realizaron un estudio con el objetivo de conocer la correlación entre la actividad endoscópica de la EC en comparación con RAID-CD Monitor y calprotectina fecal. El monitor RAID-CD determinó actividad endoscópica con una sensibilidad de 91.67% en pacientes con EC y una especificidad de 89.47% en pacientes con remisión endoscópica. La calprotectina fecal de 250 µg/g muestra valores de sensibilidad más bajos (75%) y una especificidad de 84.21%. RAID-CD Monitor es un mejor biomarcador de la actividad endoscópica en pacientes con EC que la calprotectina fecal; por lo tanto, RAID-CD Monitor es un buen candidato para convertirse en el método de elección no invasivo para controlar la actividad endoscópica en EC y CUCI.⁵ La posible importancia clínica de los granulomas en biopsias de pacientes con EC para determinar el fenotipo y la historia natural de la EC aún no se ha establecido. En un estudio encontraron que la presencia de granulomas en biopsias de pacientes con EC se asoció con características específicas de la enfermedad y recaídas más frecuentes, por lo que los granulomas pueden servir como un marcador sustituto para un subgrupo distinto de pacientes con EC que pueden desarrollar una enfermedad más agresiva.⁶ Las imágenes radiológicas son esenciales para la evaluación integral de la EC; sin embargo, la detección de complicaciones como estenosis o fibrosis requiere mucho tiempo y radiólogos experimentados, y puede tener reproducibilidad limitada. El objetivo de un estudio en la Universidad de Michigan fue comparar el diagnóstico del radiólogo y un análisis automatizado de aprendizaje de imágenes de enterografía CT (CTE) en EC, demostrando que el análisis automatizado de imágenes podría hacer mediciones detalladas, con aplicaciones en ensayos clínicos y toma de decisiones terapéuticas.⁷ La enfermedad estenosante en 30-50% sigue siendo una de las mayores complicaciones que conducen a la resección intestinal en la EC. Los fibroblastos y miofibroblastos intestinales son las principales células efectoras para el desarrollo de la fibrosis intestinal y los miofibroblastos subepiteliales intestinales han demostrado producir niveles significativamente elevados de colágeno tipo XVI en pacientes con EC. Se investigó un nuevo biomarcador en suero que cuantifica el colágeno de tipo XVI (C16-C) como un biomarcador para la fibrosis intestinal en pacientes con EC y se encontró que se asoció significativamente con el fenotipo estenosante, lo que indica que C16-C podría ser un biomarcador de la fibrosis intestinal en la EC y puede predecir el desarrollo de la fibrosis intestinal en EC.⁸

Tratamiento

En el estudio GEMINI 2, un análisis post hoc, vedolizumab (VDZ) demostró remisión clínica sostenida hasta la semana 52 en comparación con placebo combinado, por lo que la remisión clínica en la semana 14 parece ser un marcador de un resultado favorable a largo plazo con VDZ.⁹ Además, se presentó un primer análisis del ensayo LOVE-CD en curso en el que los pacientes con EC con respuesta endoscópica en la

semana 26 tenían concentraciones medianas de VDZ más altas en comparación con los pacientes sin respuesta endoscópica en las semanas 6, 10, 14 y 22; éste es el primer ensayo prospectivo que muestra la respuesta endoscópica y las tasas de remisión con VDZ en EC.¹⁰ Ustekinumab (UST) es un anticuerpo monoclonal anti-IL-12/23 aprobado para el tratamiento de la EC. Se evaluaron los resultados clínicos con tratamiento a 90 mg subcutáneos cada 8 y 12 semanas basados en proteína C reactiva (PCR) y calprotectina fecal (Calf) y se concluyó que pacientes con EC con baja carga inflamatoria con base en PCR y Calf al inicio de la terapia de mantenimiento pueden beneficiarse de la dosis de mantenimiento cada 8 o cada 12 semanas con UST, mientras que aquellos con alta carga inflamatoria (Calf > 250 mg/kg) es probable que necesiten UST cada 8 semanas para mantener el beneficio.¹¹ En otro estudio con UST encontraron que los pacientes con EC se beneficiaron con una menor incidencia de hospitalizaciones relacionadas con EC, cirugía y necesidad de productos biológicos alternativos hasta la semana 96.¹² Por último, un estudio tuvo el objetivo de identificar probables biomarcadores inmunológicos predictivos de respuesta que pueden guiar las estrategias de tratamiento con UST en pacientes con EC. Los niveles bajos de CD40 en pacientes que no responden sugieren otro mecanismo de acción además de la vía IL-12/23; estos hallazgos pueden ayudar en la selección individualizada de agentes biológicos en la EC y proporcionar mecanismos de respuesta primaria al UST.¹³ La seguridad y eficacia del trasplante de microbiota fecal (TMF) para la EC aún no están definidas. Un estudio tuvo como objetivo indicar los eventos adversos (EA) y la respuesta clínica del TMF en pacientes con EC; todos los EA ocurrieron dentro de las primeras 48 horas del TMF, como dolor abdominal, fiebre, diarrea, hematoquecia y vómito, los cuales mejoraron sin tratamiento. La remisión clínica y la mejoría clínica al mes después del TMF fueron 56.5% y 71.5% respectivamente. No hubo diferencias significativas en la remisión clínica entre los pacientes trasplantados con microbiota purificada de manera manual (58.2%) y microbiota purificada de forma automática (54.9%), concluyendo que el TMF parece ser una terapia segura y eficaz para los pacientes con EC.¹⁴ SHP647 es un anticuerpo monoclonal anti-MAdCAM IgG2κ completamente humano en desarrollo para la inducción y el mantenimiento de la remisión en pacientes con EC y CUCI. OPERA II fue un estudio de extensión de fase 2, abierto, multicéntrico, de 72 semanas de duración que evaluó la seguridad y eficacia a largo plazo de SHP647 en pacientes con EC moderada a grave y concluyó que SHP647 fue bien tolerado; además, la tasa de respuesta con índice de Harvey-Bradshaw sostenida sugiere eficacia de SHP647 durante 72 semanas de tratamiento.¹⁵ Filgotinib es un inhibidor selectivo de JAK1. Se realizó un estudio de fase II en pacientes con EC con actividad moderada a severa. A las 10 semanas de tratamiento con 200 mg diarios de filgotinib se demostraron tasas de remisión clínica significativamente más altas en comparación con placebo; además, se observó una asociación significativa entre la disminución de biomarcadores sistémicos PCR e IL-6 como de la mucosa (Calf) y la respuesta endoscópica.¹⁶ Se evaluó la eficacia y seguridad de upadacitinib (UPA), un inhibidor selectivo de JAK1 oral, en pacientes con EC moderada a grave sin respuesta o intolerancia a un inmunomodulador o anti-TNF; se encontró mejoras endoscópica y clínica estadísticamente significativas en

pacientes libres de esteroides a la semana 16 de tratamiento con UPA y la seguridad fue consistente con la población total del estudio.¹⁷ Las inyecciones locales de células madre mesenquimales (MSC) en el tratamiento de fístulas perianales en la EC, en una revisión sistemática y metanálisis demostraron que parecen ser seguras y eficaces. Sin embargo, solo existen estudios limitados, por lo tanto, se requieren más ensayos clínicos con informes rigurosos de los hallazgos finales para garantizar el correcto posicionamiento de esta nueva herramienta terapéutica en el tratamiento de la EC perianal.¹⁸

Vigilancia

La respuesta ecográfica al tratamiento médico se asocia con un mejor resultado a largo plazo y un menor riesgo de cirugía, hospitalizaciones y uso de esteroides entre los pacientes con EC. Estos hallazgos sugieren la importancia de la respuesta evaluada por ultrasonografía como objetivo de tratamiento.¹⁹ Se realizó uno de los estudios más grandes hasta la fecha que ha descrito la asociación entre la EC y el cáncer de piel, y se encontró que la prevalencia estimada de melanoma maligno de piel, carcinoma escamoso de piel y carcinoma de células basales de la piel en la EC es de 0.96%, 1.05% y 1.84% respectivamente, lo que significa una alta prevalencia de cáncer de piel en la EC.²⁰

Financiamiento

El autor recibió financiamiento para la asistencia al evento por parte de la Asociación Mexicana de Gastroenterología.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés para la realización de este trabajo.

Referencias

- Blomster T, Koivurova OK, Koskela K, et al. Oral iron supplementation during first year of life and diphtheria, tetanus, pertussis and polio vaccination reduce the risk of inflammatory bowel disease. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. 56.
- Limketkai B, Singla M, Rodriguez B, et al. Pre-diagnosis Vitamin D levels and the risk of Crohn's disease. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. 54.
- Tang Y, Li J, Lqbal A, et al. Potential involvement of STAT3 RS744166 in Crohn's disease pathogenesis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Tu1816.
- Sofia MA, Lipowska AM, Perez EY, et al. Poor sleep quality is a risk factor for hospitalization and surgery in Crohn's disease. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Mo1821.
- Amoedo J, Ramió-pujol S, Bahí A, et al. Raid-cd monitor: A new non-invasive method to determine endoscopic activity in patients with inflammatory bowel disease. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-6; Washington, D.C. Su1828.
- Koureta E, Siakavellas SI, Delladetsima J, et al. The presence of granulomas in intestinal biopsies from patients with Crohn's disease correlates with distinct disease characteristics. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1788.
- Stidham RW, Enchalady B, Waljee AK, et al. Agreement of CT imaging features of Crohn's disease between radiologists and automated machine learning image analysis. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Su1816.
- Joachim H, Majken L, Olesen, et al, Serological, et al. Serological assessment of the tupe XVI collagen reflects intestinal strictures in Crohns disease patients. Sesión de carteles presentada en DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1826.
- Hardi R, Bokemeyer B, Sandborn WJ, et al. Sustained clinical remission with vedolizumab in moderate-to-severe Crohn's disease: a GEMINI 2 post hoc analysis of week 14 remitters. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1772.
- Berends SE, Löwenberg M, Baert FJ, et al. Higher serum concentrations of vedolizumab are associated with superior endoscopic outcomes in Crohn's disease: data from the LOVE-CD trial. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Mo1845.
- Feagan BG, Sattin BD, Tornatore V, et al. Outcomes of maintenance ustekinumab therapy for Crohn's disease based on inflammatory burden: A post-hoc analysis of the UNITI trials. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Su1793.
- Sandborn WJ, Sands BE, Gasink C. et al. Reduced rates of Crohn's-related surgeries, hospitalizations and alternate biologic initiation with Ustekinumab in the IM-UNITI study through 2 years. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-6; Washington, D.C. Sa1743.
- Verstockt B, Severine V, Vermeire S, Verstockt S, et al. Predictive serological markers of response to Ustekinumab in patients with refractory Crohn's provide novel insights in the mechanism of action. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-6; Washington, D.C. 1002.
- Bota C, Honggang W. The surveillance of adverse events and efficacy of fecal microbiota transplantation for Crohn's disease. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-6; Washington, D.C. Sa1689.
- D`Haens GR, Reinisch W, Lee SD, et al. Long-term safety and efficacy of the anti-MADCAM monoclonal antibody SHP647 for the treatment of Crohn's disease: The OPERA II Study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1746.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Galien R, et al. Filgotinib decreases systemic and mucosal markers of inflammation that are associated with endoscopic improvement in moderately to severely active Crohn's disease patients. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa1757.
- Panaccione R, Atreya R, Ferrante Marc, et al. Upadacitinib improves steroid-free clinical and endoscopic endpoints in patients with Crohn's disease: data from the CELEST study. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Sa 1758.
- Ciccocioppo R, Klersy C, Lefler D, et al. Safety and efficacy of local injections of mesenchymal stem cells in perianal fistula in Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis of the clinical trials and observational cohort studies. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Mo1653.
- Zorzi F, Lolli E, Onali S, et al. Ultrasonographic response to anti TNFs as potential treatment target in patients with Crohn's disease. Sesión de carteles presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Mo1837.
- Mansoor E, Maruggi C, Abou Saleh M, et al. Epidemiology and risk factors of malignant melanoma, squamous cell carcinoma and basal cell carcinoma of the skin in Crohn's disease in the United States between 2012 and 2017: A population based study. Sesión oral presentada en: DDW; 2018 junio 2-5; Washington, D.C. Su1837.