



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



TRASTORNOS INTESTINALES

Tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal

Treatment of Inflammatory Bowel Disease

J.K. Yamamoto-Furusho

Director de la Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Introducción

En la *Digestive Disease Week* llevada a cabo en San Diego en el 2012 se presentaron varios trabajos relacionados con el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), los cuales se mencionan a continuación:

Tratamiento convencional

Budesonida multi-matrix (MMX) como mantenimiento de remisión en CUCI. Se evaluó a 122 pacientes con CUCI que se aleatorizaron a continuar con budesonida MMX (6 mg al día) contra placebo; se encontró que a un año de seguimiento la tasa de remisión clínica con budesonida fue del 41% vs 60% del placebo, lo cual sugiere que la budesonida MMX no es útil en el mantenimiento de la remisión en CUCI¹.

Tacrolimus vs ciclosporina en CUCI moderado a grave refractario a corticoesteroides. En este estudio se incluyó a 113 pacientes con CUCI moderado a grave refractarios a corticoesteroides que se aleatorizaron a recibir ciclosporina a dosis de 2 mg/kg/día IV o tacrolimus de 0.05 a 0.15 mg/kg al día y fueron seguidos a un año. La tasa de remisión a los 14 días fue del 30% y 45% para los grupos de ciclosporina y tacrolimus, respectivamente ($p = 0.11$) y el mantenimiento de la remisión a un año fue del 35% vs 34% para los mismo grupos sin diferencia estadística, por lo que se concluye que ambos tratamientos son igualmente efectivos².

Tratamiento biológico

Adalimumab para prevención de recurrencia en enfermedad de Crohn. Es un anticuerpo absolutamente humano dirigido contra el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). En este estudio se incluyó a un total de 85 pacientes con enfermedad de Crohn que se estratificaron como bajo ($n = 14$) y alto riesgo ($n = 71$) de recurrencia. Los resultados mostraron que de los pacientes con Crohn que recibieron tiopurinas, sólo el 62% tuvo remisión endoscópica comparado con el 94% de los que recibieron adalimumab a los seis meses de seguimiento³.

Certolizumab pegol en CUCI. Es un anticuerpo humanizado 95% con 5% de origen murino y pegilado. Estudio abierto y prospectivo que incluyó a 10 pacientes con CUCI con actividad de moderada a grave y que recibieron certolizumab pegol a dosis de 400 mg subcutánea a las semanas 0, dos y cuatro como inducción y 400 mg mensuales como mantenimiento. A la semana 14, el 70% presentó respuesta clínica y un 30% no fue respondedor primario⁴.

Golimumab en CUCI. Es un anticuerpo completamente humano dirigido contra TNF- α . En un estudio clínico controlado y aleatorizado fase 2/3 que incluyó a 774 pacientes con CUCI con actividad moderada a grave que se aleatorizaron para recibir placebo o golimumab a dosis de 100/50 mg o 200/100 mg o 400/200 mg a las semanas 0 y dos y fueron seguidos hasta la semana seis. Los pacientes que

Autor para correspondencia: Clínica de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, Departamento de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Colonia sección XVI, Tlalpan. México, D. F., México. Teléfono: (55) 5573 3418. Correo electrónico: kazuofurusho@hotmail.com (J.K. Yamamoto-Furusho).

recibieron golimumab alcanzaron mayores tasas de respuesta y remisión clínica, así como cicatrización de la mucosa en todas las dosis en comparación con el grupo placebo y dichas diferencias fueron estadísticamente significativas⁵. Los episodios adversos fueron similares entre golimumab y placebo.

Tercer agente anti-TNF en pacientes con enfermedad de Crohn y falla a dos agentes anti-TNF previos. Estudio retrospectivo que analizó a 63 pacientes con enfermedad de Crohn a quienes se les administró un tercer agente anti-TNF. El certolizumab pegol se utilizó como tercer agente en el 89% de los casos. La probabilidad de continuar con el tercer agente anti-TNF fue del 69%, 55%, 37% y 25% a los seis, 12, 24 y 36 meses, respectivamente. Los pacientes no respondedores primarios a un primer agente anti-TNF redujeron la respuesta a un tercer anti-TNF en seis veces de manera significativa⁶.

Niveles de infliximab (IFX) y anticuerpos antiinfluximab (ATI) en EII. En un análisis de los estudios ACT1 y ACT2 se observó que los pacientes con CUCI que presentaban concentraciones de IFX igual o mayores a 3.3, 2.4 y 3.6 µg/ml a las semanas ocho, 30 y 54, respectivamente, presentaron mayores tasas de respuesta y remisión clínica, así como cicatrización de la mucosa en comparación con los pacientes que presentaban niveles por debajo de estos puntos de corte⁷. En otro estudio se analizó un total de 2,021 sueros de 532 pacientes con enfermedad de Crohn. Los resultados mostraron que una concentración de IFX ≥ 3 µg/ml fue predictora de remisión clínica, mientras que la positividad a ATI fue predictora de actividad de la enfermedad. Los pacientes que presentaron ATI positivo y niveles IFX ≥ 3 µg/ml no mostraron disminución de los niveles de proteína C reactiva, lo cual sugiere que los ATI disminuyen la eficacia del IFX a pesar de tener concentraciones adecuadas del biológico⁸.

Optimización del tratamiento basado con niveles de IFX en EII. Se incluyó a un total de 275 pacientes con EII quienes se encontraban en remisión clínica y se aleatorizaron para recibir optimización del tratamiento con IFX basado en los niveles del biológico o síntomas clínicos. Se observó que el 44% de los pacientes tuvo niveles adecuados de IFX entre 3 y 7 µg/ml y no necesitaron ajuste de la dosis; 26% mostró niveles elevados de IFX (> 7 µg/ml) y se prolongaron sus infusiones; 21% tuvo niveles > 3 µg/ml y 9% presentó niveles indetectables de IFX, por lo que fue necesario incrementar la dosis y ajustar por niveles de IFX; de ellos, el 75% tuvo anticuerpos anti-IFX⁹.

Nuevos tratamientos

Vedolizumab en CUCI. El vedolizumab es un anticuerpo dirigido en contra de las moléculas de adhesión celular $\alpha 4\beta 7$ de las integrinas humanas. En un estudio clínico controlado y aleatorizado con placebo en el que se incluyó a 374 pacientes con CUCI que se aleatorizaron para recibir vedolizumab y placebo, los pacientes que recibieron vedolizumab alcanzaron tasas de respuesta y remisión clínica, así como cicatrización de la mucosa significativamente mayor que el grupo placebo. Los episodios adversos fueron similares en ambos grupos¹⁰.

Inmunoterapia con TNF- α en enfermedad de Crohn. Es un estudio en el que se evalúa la eficacia de la administración del TNF- α recombinante humano unido a una proteína

KLH como transportador. Se evaluó a 68 pacientes con enfermedad de Crohn con actividad moderada a grave a quienes se les administró TNF- α recombinante humano a dosis de 180 µg por vía intramuscular o placebo a los días 0, siete, 28 y 84. Se observó respuesta clínica en un 66% a 78% y la remisión clínica entre el 36% y 50% de la semana ocho a la 12, respectivamente¹¹.

Trasplante autólogo de células madre en enfermedad de Crohn. Se reporta la evolución de 11 pacientes que recibieron trasplante autólogo de células madre a 12 meses de seguimiento. Seis pacientes alcanzaron la remisión clínica de la enfermedad y mejoría de los niveles de proteína C reactiva, así como en la puntuación endoscópica. Tres pacientes no volvieron a tomar medicamentos con estudios endoscópicos (panendoscopia y colonoscopia) normales posterior a un año del trasplante. Por último, en ocho pacientes se presentó reactivación de la enfermedad o requirieron tratamiento quirúrgico¹².

Liberador modificado de fosfatidilcolina (LT-2) en CUCI activo. Los pacientes con CUCI activo presentan disminución de la concentración de fosfatidilcolina en la mucosa. Estudio clínico controlado con placebo y multicéntrico que incluyó a 156 pacientes con CUCI activo con respuesta inadecuada a mesalazina que se aleatorizaron a recibir placebo y LT-02 a dosis de 0.8 g, 1.6 g y 3.2 g al día por 12 semanas. Las tasas de remisión fueron del 15%, 27.5%, 22% y 31.4%, respectivamente, para cada uno de los grupos¹³.

Conclusiones

Se encontraron nuevas vertientes en el manejo de pacientes con terapia anti-TNF en relación con la respuesta al tratamiento basado en niveles de IFX y anticuerpos anti-IFX, además del uso de otros agentes anti-TNF, como el golimumab y el certolizumab pegol en pacientes con CUCI. Finalmente, se describen nuevos tratamientos enfocados en otros blancos terapéuticos para su aplicación en pacientes con EII en el futuro.

Financiamiento

No se requirió apoyo financiero para la realización de este manuscrito.

Conflicto de interés

El Dr. Jesús Kazuo Yamamoto Furusho es miembro del Advisory Board, Líder de Opinión y ponente para Abbott Laboratories de México, Abbott Internacional y Janssen Cilag de México. Es líder de opinión y ponente para Farmasa y Ferring. Asesor de investigación y ponente para UCB México. Ponente y asesor de Almirall. Investigador principal para el proyecto clínico (IM 129-005) en CUCI para Bristol Myers México de donde recibe fondos de investigación.

Bibliografía

1. Sandborn W, Danese S, Ballard D, et al. Efficacy of budesonide MMX 6mg QD for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: results from a phase III, 12 month safety and extended use study. Sesión de cartel presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. Su2080.

2. Aoki H, Furukawa R, Susuki Y, et al. Oral tacrolimus versus cyclosporine in patients with moderate to severe ulcerative colitis refractory to corticosteroids. Sesión oral presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 1125.
3. De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, et al. Adalimumab prevents post-operative Crohn's disease recurrence and is superior to thiopurines: early results from POCER study. Sesión oral presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 1161.
4. Lee SD, Osterman MT, Parrott SC, Wheat CL. Assessment of the efficacy and safety of certolizumab pegol for the treatment of moderate to severe ulcerative colitis. Sesión oral presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 326.
5. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano CW, et al. A phase 2/3 placebo-controlled, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of subcutaneous golimumab induction therapy in patients with moderate to severely active ulcerative colitis: PURSUIT SC. Sesión oral presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 943d.
6. De Silva PS, Nguyen DD, Yajnik V, et al. Long term outcome of an anti-TNF monoclonal antibody in IBD after the failure of two other anti-TNF agents- data from a North American study. Sesión oral presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 267.
7. Reinish W, Feagan BG, Rutgeerts PJ, et al. Infliximab concentration and clinical outcome in patients with ulcerative colitis. Sesión oral presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 566.
8. Feagan BG, Singh S, Lockton S, et al. Novel infliximab and antibodies to infliximab assays are predictive of disease activity in patients with Crohn's disease. Sesión oral presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 565.
9. Castele NV, Compennolle G, Ballet V, et al. Results on the optimization phase of the prospective controlled trough level adapted infliximab treatment (TAXIT) trial. Sesión oral presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 1159.
10. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, et al. Induction therapy for ulcerative colitis: Results of GEMINI I: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter phase 3 trial. Sesión oral presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 943b.
11. Dewit O, Hebuterne X, Dupas JL, et al. Results of a phase 2 randomized, double-blind, controlled trial of the efficacy of active therapeutic immunization with TNF-kinoid in patients with moderate to severe Crohn's disease with secondary resistance to anti-TNF antagonist. Sesión de cartel presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. Su2091.
12. Hawkey CJ. Controlled trial of immunoablation and autologous haemopoietic stem cell transplantation in Crohn's disease: Interim report on behalf of the Astic Trialists. Sesión oral presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 1157, 1162.
13. Karner M, Kocjan A, Stein J, et al. Modified release phosphatidylcholine LT-02 in active ulcerative colitis a randomized placebo-controlled multicentre study. Sesión oral presentada en: DDW 2012; mayo 19-22; San Diego, CA. 1157.