



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO

www.elsevier.es/rgmx



COLON

Enfermedad de Crohn: Diagnóstico y tratamiento

Crohn's disease: diagnosis and treatment

J. K. Yamamoto-Furusho

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

Recibido el 6 de junio de 2013; aceptado el 15 de junio de 2013

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es un subtipo de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) cuya etiopatogenia se desconoce pero se caracteriza por ser una entidad con períodos de remisiones y exacerbaciones, crónica, incurable y de curso invalidante por el desarrollo de complicaciones. En la *Digestive Disease Week* (DDW) en Orlando 2013 se presentaron gran cantidad de trabajos enfocados a diferentes áreas desde la ciencia básica, clínica y mixta. A continuación se presentan los más relevantes desde el punto de vista clínico para el gastroenterólogo.

Diagnóstico

Marcadores serológicos y genéticos como predictores de Enfermedad de Crohn complicada: Se realizó un estudio prospectivo en 78 pacientes con diagnóstico reciente de EC en quienes se determinaron mutaciones del gen NOD2 y un panel serológico de anticuerpos (ASCAs, C-Bir1, Fla2, FLAX y anti-OmpC), y fueron seguidos en promedio un año. La presencia de ASCAs IgG estuvo asociada con la progresión del fenotipo de la EC y la positividad a varios anticuerpos se

asoció con resección intestinal. Los factores individuales para resección intestinal fueron ASCAs IgA ($p = 0.01$), C-Bir1 ($p = 0.01$), fenotipo estenosante o fistulizante al diagnóstico ($p < 0.001$) y presencia de al menos una de las mutaciones del NOD2 ($p = 0.02$)¹.

Alfa 1 anti-tripsina (AT): Reactante de fase aguda producido por los hepatocitos como la proteína C reactiva. Se estudiaron en total 71 pacientes con pouchitis aguda a quienes se les midieron los niveles de AT y calprotectina fecal. Los primeros correlacionaron de manera significativa con el índice de actividad de pouchitis ($r2 = 0.58$, $p < 0.001$), al igual que los niveles de calprotectina fecal ($r2 = 0.725$, $p < 0.001$). El punto de corte fue de 189 mg/dL con sensibilidad del 60% y especificidad del 100%².

Marcadores serológicos en EC: En un estudio se evaluó la prevalencia de diferentes anticuerpos en 43.679 pacientes con EC de acuerdo a la edad, encontrándose que la prevalencia de ASCAs IgA, ASCAs IgG y anti-OmpC fue mayor en pacientes adultos que en la población pediátrica. De manera interesante, los pacientes pediátricos presentaron mayor

Autor de correspondencia: Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI. Del. Tlalpan. México DF. C.P. 14000. Teléfono: (01) 5573 3418. Correo electrónico: kazuofurusho@hotmail.com (J. K. Yamamoto-Furusho)

prevalencia de los anticuerpos anti-flagelinas tales como anti-Cbir-1, A4-Fla2 y FlaX³.

Calprotectina fecal: Proteína que se encuentra en los neutrófilos y macrófagos liberados durante la actividad de la EII. En un estudio que se realizó con 63 pacientes con EII (44 EC y 19 CUCl) que estaban siendo tratados con agentes anti-TNF se encontró que la calprotectina fecal con valor de corte < 125 µg/g predice la respuesta clínica a un año, con una sensibilidad del 83% y especificidad del 75% ($p = 0.0001$); un valor de 121 µg/g predice cicatrización de la mucosa a un año con una sensibilidad del 100% y especificidad del 79% ($p = 0.0001$)⁴.

En otro estudio se evaluó el nivel de calprotectina fecal como predictor de la EC. Se incluyeron 16.278 pacientes con EC encontrándose que un valor ≥ 200 µg/g predice progresión de la enfermedad de un patrón inflamatorio a estenosante o fistulizante, mayor número de hospitalizaciones y cirugías, con un valor $p < 0.0001$ ⁵.

Ultrasonografía contrastada en EC: En un estudio se encontró una fuerte correlación ($r_2 = 0.93$, $p = 0.0003$) entre los hallazgos del ultrasonido contrastado (engrosamiento de la pared > 3 mm) y la escala endoscópica de Rutgeerts (≥ 2) con una sensibilidad del 60% y especificidad del 100%⁶. En otro estudio piloto de 15 pacientes con EC se realizó ultrasonido contrastado para la detección de complicaciones, encontrándose 6 pacientes con abscesos y 10 con flegmón. Los hallazgos fueron confirmados por TAC siendo 13 de 16 casos detectados de manera correcta por el ultrasonido, por lo que éste tiene una ventaja sobre la TAC ya que es libre de radiación y sirve para el seguimiento de los pacientes con EC⁷. Finalmente, en otro estudio realizado en 216 pacientes con EC se encontró que el ultrasonido contrastado evidenció actividad de la enfermedad, extensión, estenosis, fístulas y abscesos, lo cual permitió optimizar el tratamiento en el 50.5% de los pacientes⁸.

Tratamiento

Factores de riesgo de recaída de EC en remisión posterior a la suspensión de terapia anti-TNF: En un estudio prospectivo, 49 pacientes con EC tratados con infliximab o adalimumab con remisión clínica y endoscópica, fueron seguidos en promedio por 11 meses tras la suspensión del tratamiento anti-TNF. Se evaluaron múltiples variables demográficas y clínicas encontrándose recaída de la EC en el 31% al cabo de 5 meses. El único factor estadísticamente asociado fue el antecedente de cirugía o resección intestinal ($RR = 12.6$)⁹.

Optimización del tratamiento para recurrencia postquirúrgica de EC: En el estudio POCER se incluyeron 174 pacientes postoperados de EC con alto riesgo. Recibieron metronidazol (400 mg cada 12 horas) por 3 meses y después se dividieron en 2 grupos: 1) Tiopurinas y 2) Adalimumab, evaluándose la recurrencia endoscópica a los 6 y 18 meses de seguimiento. Los resultados mostraron que a los 18 meses el grupo que recibió tiopurinas presentó una tasa de

recurrencia endoscópica del 24% comparada con 4% en el grupo con adalimumab ($p = 0.01$)¹⁰.

Adalimumab en recurrencia de EC: En este estudio se incluyeron pacientes con EC que habían sido sometidos a resección intestinal, quienes fueron asignados de formas aleatoria para recibir adalimumab 160/80/40 quincenal; azatioprina 2 mg/kg o mesalazina 3 g al día y seguidos a los 12 y 24 meses con colonoscopia y resonancia magnética. La tasa de recurrencia endoscópica con adalimumab fue del 6.3% comparada con 64.7% con azatioprina y 83.3% con mesalazina. Este estudio demostró que el adalimumab previene de manera importante la recurrencia endoscópica de la EC a 2 años de tratamiento¹¹.

Laquinimob (LAQ): Inmunomodulador oral con efecto en las células presentadoras de antígenos principalmente monocitos, produciendo reducción en los niveles de citocinas proinflamatorias. En este estudio se evaluó la eficacia y seguridad de LAQ en 180 pacientes que fueron asignados al azar para recibir diferentes dosis (0.5 mg, 1 mg, 1.5 mg y 2 mg al día) o placebo por 8 semanas. Las dosis efectivas y seguras fueron las de 0.5 mg y 1 mg de LAQ, con las cuales se obtuvieron tasas de remisión clínica del 48% y 26.7% respectivamente, comparadas con 15.9% con placebo. También se evidenció una disminución en los niveles de calprotectina en más del 50%. El estudio mostró que LAQ es efectivo para reducir la actividad en pacientes con EC¹².

Vedolizumab (VDZ): Anticuerpo monoclonal dirigido contra las integrinas $\alpha 4\beta 7$ en pacientes con EC. Gemini II es un estudio clínico multicéntrico, controlado con placebo que evaluó el efecto terapéutico sustancial a un año de tratamiento en pacientes con EC con actividad de moderada a grave, refractarios a tiopurinas y agentes anti-TNF. Los participantes recibieron por VDZ a dosis de 300 mg vía intravenosa cada 4 o cada 8 semanas o placebo y fueron seguidos hasta la semana 52. Se observó que los grupos de VDZ mantuvieron la remisión clínica sin corticosteroides de manera significativa en el 31.7% ($p = 0.01$, VDZ 8 semanas) y 28.8% ($p = 0.01$, VDZ mensual) en comparación con el 15.9% del grupo placebo. Se concluyó que se trata de una terapia efectiva en el mantenimiento de remisión clínica en EC¹³.

Trasplante de células madre: El trasplante autólogo de células madre es una opción terapéutica en pacientes con EC refractarios al tratamiento médico y biológico. En este estudio, los pacientes se distribuyeron de forma aleatoria para ser sometidos a trasplante de células madre o sólo ablación de la médula con administración de factor estimulador de colonias (filgrastim). Se incluyeron 45 pacientes con EC quienes mostraron mejoría en la actividad endoscópica de un puntaje promedio de 16 previo a la manobra a 7 en el grupo que recibió trasplante de células madre comparado con 12 puntos en el grupo con ablación de la médula ósea. Estos resultados sugieren que el trasplante de células madre podría ser una opción terapéutica en pacientes con EC refractarios a todas las terapias¹⁴.

En conclusión, existen avances desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico en pacientes con EC en quienes se están evaluando novedosos biomarcadores y estudios de imagen, tales como el ultrasonido así como también nuevas variables de desenlace y tratamientos en aquellos refractarios a terapias convencionales y anti-TNF.

Financiamiento

No hubo financiamiento para la realización de este trabajo.

Conflicto de intereses

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 para UCB México. Investigador principal para el proyecto clínico (IM 129-005 y IM-133-005) en CUCI y Crohn para Bristol Myers México de donde recibe fondos de investigación.

Bibliografía

1. Hoefkens E, Ferrante M, Princen F, et al. Serological and genetic markers as predictors of complicated disease in patients with Crohn's disease. Cartel presentado en: DDW; 2013 Mayo 18-22 de mayo; Orlando, FL. Mo1322.
2. Matalon S, Elad H, Brazowski E, et al. Serum alpha-1 antitrypsin: A non invasive marker of pouchitis. Cartel presentado en: DDW; 2013 Mayo 18-22 de mayo; Orlando, FL. Su1165.
3. Plevy SE, Lockton S, Pricen F, et al. Serological and inflammatory IBD markers prevalence as function of age in a large cohort of patients presenting IBD like gastrointestinal symptoms. Sesión oral presentada en: DDW; 2013 Mayo 18-22 de mayo; Orlando, FL. 1029.
4. Guidi L, Marzo M, Andrisani G, et al. Prediction of clinical response and mucosal healing at 1 year by faecal calprotectin assay after induction with anti-TNF agents in IBD patients. Sesión oral presentada en: DDW; 2013 Mayo 18-22 de mayo; Orlando, FL. 491.
5. Kennedy NA, Chang J, Guy M, et al. Elevated fecal calprotectin predicts disease progression in Crohn's disease. Sesión oral presentada en: DDW; 2013 Mayo 18-22 de mayo; Orlando, FL. 564.
6. Haas K, Waschsman A, Melmed G, et al. Small bowel ultrasound accurately predicts post-operative endoscopic recurrence in Crohn's disease. Cartel presentado en: DDW; 2013 Mayo 18-22 de mayo; Orlando, FL. Su1116.
7. Calabrese E, Zorzi F, Stasi E, et al. Contrast enhanced ultrasound as a valuable tool in complicated Crohn's disease patients. Cartel presentado en: DDW; 2013 Mayo 18-22 de mayo; Orlando, FL. Su1117.
8. Calabrese E, Zorzi F, Stasi E, et al. Impact of small intestine contrast ultrasonography in the management of Crohn's disease patients. Cartel presentado en: DDW; 2013 Mayo 18-22 de mayo; Orlando, FL. Su1120.
9. Bortlik M, Duricova D, Malickova K, et al. Risk factors of Crohn's disease exacerbation after termination of anti-TNF alpha therapy in remission: A prospective, single center trial. Cartel presentado en: DDW; 2013 Mayo 18-22 de mayo; Orlando, FL. Tu1175.
10. De-Cruz P, Kamm M, Hamilton AL, et al. Optimising post-operative Crohn's disease management: best drug therapy alone versus colonoscopic monitoring with treatment step-up. The POCER study. Sesión oral presentada en: DDW; 2013 Mayo 18-22 de mayo; Orlando, FL. 925j.
11. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease- A randomized trial. Sesión oral presentada en: DDW; 2013 Mayo 18-22 de mayo; Orlando, FL. 92.
12. D'Haens GR, Colombel JF, Sandborn WJ, et al. Safety and efficacy of laquinimod in inducing clinical and biochemical remission improvement in active Crohn's disease: Results of an exploratory trial. Sesión oral presentada en: DDW; 2013 Mayo 18-22 de mayo; Orlando, FL. 90.
13. Rutgeerts PJ, Sandborn W, Reinish W, et al. Sustained therapeutic benefit of vedolizumab throughout 1 year in Crohn's disease in Gemini, a randomized, placebo-controlled, double blind, multicenter study. Sesión oral presentada en: DDW; 2013 Mayo 18-22 de mayo; Orlando, FL. 91.
14. Hawkey CJ, Allez M, Ardizzone S, et al. Clinical and endoscopic improvement following hemopoietic stem cell transplantation vs mobilisation alone in Crohn's disease. Sesión oral presentada en: DDW; 2013 Mayo 18-22 de mayo; Orlando, FL. 93.