



## CURSO PRECONGRESO DE POSGRADO EN GASTROENTEROLOGÍA



# Enfermedades del aparato digestivo inmunomediadas

ASOCIACIÓN MEXICANA DE GASTROENTEROLOGÍA

Editores: **Dr. Jesús Kazuo Yamamoto-Furusho**  
**Dr. Luis Federico Uscanga-Domínguez**



# ENFERMEDADES DEL APARATO DIGESTIVO INMUNOMEDIADAS

ASOCIACIÓN MEXICANA DE GASTROENTEROLOGÍA

**Editores:** **Dr. Jesús Kazuo Yamamoto-Furusho**  
**Dr. Luis Federico Uscanga-Domínguez**



**PERMANYER**  
[www.permanyer.com](http://www.permanyer.com)

Esta obra se presenta como un servicio a la profesión médica. El contenido de la misma refleja las opiniones, criterios y/o hallazgos propios y conclusiones de los autores, quienes son responsables de las afirmaciones. En esta publicación podrían citarse pautas posológicas distintas a las aprobadas en la Información Para Prescribir (IPP) correspondiente. Algunas de las referencias que, en su caso, se realicen sobre el uso y/o dispensación de los productos farmacéuticos pueden no ser acordes en su totalidad con las aprobadas por las Autoridades Sanitarias competentes, por lo que aconsejamos su consulta. El editor, el patrocinador y el distribuidor de la obra, recomiendan siempre la utilización de los productos de acuerdo con la IPP aprobada por las Autoridades Sanitarias.



© 2023 Permanyer  
Mallorca, 310 – Barcelona (Cataluña), España  
permanyer@permanyer.com

© 2023 Permanyer México  
Temístocles, 315  
Col. Polanco, Del. Miguel Hidalgo  
11560 Ciudad de México  
mexico@permanyer.com



www.permanyer.com



Impreso en papel totalmente libre de cloro



Este papel cumple los requisitos de ANSI/NISO  
Z39.48-1992 (R 1997) (Papel Permanente)

Edición impresa en México

ISBN: 978-84-10072-15-2

Ref.: 7850AX231

#### Reservados todos los derechos

Sin contar con el consentimiento previo por escrito del editor, no podrá reproducirse ninguna parte de esta publicación, ni almacenarse en un soporte recuperable ni transmitirse, de ninguna manera o procedimiento, sea de forma electrónica, mecánica, fotocopiado, grabando o cualquier otro modo.  
La información que se facilita y las opiniones manifestadas no han implicado que los editores lleven a cabo ningún tipo de verificación de los resultados, conclusiones y opiniones.

# Autores

## **Maria T. Aguilar**

Assistant Professor of Medicine  
Division of Gastroenterology and  
Hepatology  
Spencer Fox Eccles School of Medicine  
University of Utah  
Salt Lake City, Utah  
EE.UU.

## **Larissa Albino**

Residencia de Gastroenterología  
Universidad de Alberta  
Edmonton, Canadá

## **Manuel Barreiro de Acosta**

Unidad de Enfermedad Inflamatoria  
Intestinal  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Clínico Universitario de Santiago  
de Compostela  
Departamento de Digestivo  
Universidad de Santiago de Compostela  
A Coruña, España

## **Shaun Chandna**

Assistant Professor of Medicine  
Division of Gastroenterology and  
Hepatology  
Spencer Fox Eccles School of Medicine  
University of Utah  
Salt Lake City, Utah  
EE.UU.

## **Emilio Conde Flores**

Departamento de Hematología y  
Oncología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición "Salvador Zubirán"  
Ciudad de México

## **Elizabeth Estrada Reyes**

Alergia e Inmunología Pediátrica  
Hospital Ángeles Metropolitano  
Ciudad de México

## **Juan Fernando Gallegos-Orozco**

Dirección Médica de Hepatología  
y Trasplante Hepático  
Departamento de Gastroenterología  
y Hepatología  
Facultad de Medicina Spencer Fox Eccles  
Universidad de Utah  
Salt Lake City, Utah  
EE.UU.

## **Claudia Herrera de Guise**

Unidad de Atención Crohn Colitis  
Unidad de Investigación de Aparato  
Digestivo  
Hospital Universitario Vall d'Hebron  
Barcelona, España

## **Fidel David Huitzil Meléndez**

Departamento de Hematología  
y Oncología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición "Salvador Zubirán"  
Ciudad de México

## **Mónica Isabel Meneses Medina**

Departamento de Hematología  
y Oncología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición "Salvador Zubirán"  
Ciudad de México

## **Aldo J. Montaña Loza**

Canadian Association for the Study of  
Liver Disease (CASL)  
Education Committee  
Clinical Research  
University of Alberta  
Division of Gastroenterology & Liver Unit  
University of Alberta  
Edmonton, Alberta  
Canadá

## **Abdiel Esaú Moreno González**

Departamento de gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas  
y Nutrición "Salvador Zubirán"  
Clínica de Enfermedad Inflamatoria  
Intestinal  
Ciudad de México

## **Christian Navarro Gerrard**

Unidad de Enfermedad Inflamatoria  
Intestinal  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Clínico Universitario de Santiago  
de Compostela, España  
Gastroenterología y Endoscopia  
Hospital Ángeles Lomas  
Huixquilucan, Estado de México

## **Victoria Ornelas Arroyo**

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

## **Mario Peláez Luna**

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

**Alberto Unzueta Santos**

*Departamento de Gastroenterología y  
Hepatología  
Escuela de Medicina Geisinger  
Commonwealth  
Danville, PA  
EE.UU.*

**Luis Federico Uscanga-Domínguez**

*Departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición "Salvador Zubirán"  
Ciudad de México*

**Jesús Kazuo Yamamoto-Furusho**

*Clínica de Enfermedad Inflamatoria  
Intestinal  
Departamento de Gastroenterología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y  
Nutrición "Salvador Zubirán"  
Ciudad de México*

**Sergio Zepeda-Gómez**

*División de Gastroenterología  
Unidad de Endoscopia  
Programa de Endoscopia Terapéutica  
Universidad de Alberta  
Edmonton, Canadá*

**Benjamín Zepeda Ortega**

*Centro de Asma y Alergia de México  
Hospital Ángeles de las Lomas Consultorio  
Huixquilucan, Edo. México*

# Abreviaturas

|                 |                                                                                          |                     |                                             |               |                                                  |
|-----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|---------------------------------------------|---------------|--------------------------------------------------|
| <b>5-ASA</b>    | 5-aminosalicilatos                                                                       | <b>ERGE</b>         | enfermedad por reflujo gastroesofágico      | <b>PAILOT</b> | <i>Pediatric Crohn's Disease Adalimumab</i>      |
| <b>5-HT</b>     | serotonina                                                                               | <b>ESMO</b>         | <i>European Society of Medical Oncology</i> | <b>PAM</b>    | <i>Level-based Optimization Treatment</i>        |
| <b>AA</b>       | alergia alimentaria                                                                      | <b>FDA</b>          | <i>Food and Drug Administration</i>         | <b>pANCA</b>  | péptidos antimicrobianos                         |
| <b>ACF</b>      | anticuerpos contra fármaco                                                               | <b>FODMAP</b>       | <i>Fermentable Oligosaccharides</i>         | <b>PCR</b>    | anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo         |
| <b>ADA</b>      | adalimumab                                                                               |                     | <i>Disaccharides Monosaccharides and</i>    | <b>PCR</b>    | proteína C reactiva                              |
| <b>AIEC</b>     | <i>Escherichia coli</i> adherente-invasiva                                               |                     | <i>Polyols</i>                              | <b>PD-1</b>   | reacción en cadena de la polimerasa              |
| <b>AIH</b>      | autoinmune hepatitis                                                                     | <b>FPE</b>          | enteropatía inducida por proteínas          | <b>PD-L1</b>  | muerte programada 1                              |
| <b>AINE</b>     | antiinflamatorios no esteroideos                                                         | <b>FPIAP</b>        | proctocolitis inducida por proteínas        | <b>pH</b>     | potencial de hidrógeno                           |
| <b>ALP</b>      | <i>alkaline phosphatase</i>                                                              |                     | alimentarias                                | <b>PP</b>     | placas de Peyer                                  |
| <b>ALT</b>      | alanina aminotransferasa                                                                 | <b>FPIES</b>        | síndrome de enterocolitis inducida por      | <b>PRS</b>    | pérdida de respuesta secundaria                  |
| <b>AM</b>       | anticuerpo monoclonal                                                                    |                     | proteínas alimentarias                      | <b>RCEI</b>   | relación de costo-eficacia incremental           |
| <b>AMA</b>      | anticuerpos antimitocondriales                                                           | <b>FRP</b>          | falla de respuesta primaria                 | <b>RGE</b>    | reflujo gastroesofágico                          |
| <b>AML</b>      | anticuerpos antimúsculo liso                                                             | <b>GALT</b>         | tejido linfóide asociado a intestino        | <b>RIA</b>    | radioinmunoensayo                                |
| <b>ANA</b>      | anticuerpos antinucleares                                                                | <b>GGT</b>          | gamma-glutamyl transpeptidasa               | <b>RPO</b>    | recurrencia postoperatoria                       |
| <b>anti-SLA</b> | anticuerpo contra el antígeno hepático soluble                                           | <b>GI</b>           | gastrointestinal                            | <b>RR</b>     | riesgo relativo                                  |
| <b>ASCO</b>     | Sociedad Americana de Oncología Clínica                                                  | <b>GOL</b>          | golimumab                                   | <b>S1P</b>    | esfingosina 1-fosfato                            |
| <b>AST</b>      | aspartato aminotransferasa                                                               | <b>H1</b>           | histamina 1                                 | <b>SII</b>    | síndrome de intestino irritable                  |
| <b>ATA</b>      | anticuerpos dirigidos a ADA                                                              | <b>HAI</b>          | hepatitis autoinmune                        | <b>SII-C</b>  | síndrome de intestino irritable con              |
| <b>ATI</b>      | anticuerpos frente a IFX                                                                 | <b>HGC</b>          | alto recuento de genes                      |               | predominio de estreñimiento                      |
| <b>AUDC</b>     | ácido ursodeoxicólico                                                                    | <b>HR</b>           | <i>hazard ratio</i>                         | <b>SII-D</b>  | síndrome de intestino irritable con              |
| <b>AVAC</b>     | años de vida ajustados por calidad                                                       | <b>IAIHG</b>        | Grupo Internacional de Hepatitis            |               | predominio de diarrea                            |
| <b>AZA</b>      | azatioprina                                                                              |                     | Autoinmune                                  | <b>SII-M</b>  | síndrome de intestino irritable mixto            |
| <b>CAI</b>      | colangitis autoinmune                                                                    | <b>IBP</b>          | inhibidores de la bomba de protones         | <b>SII-U</b>  | síndrome de intestino irritable no               |
| <b>CBP</b>      | colangitis biliar primaria                                                               | <b>IC95%</b>        | intervalo de confianza del 95%              |               | clasificable                                     |
| <b>CEA</b>      | colangitis esclerosante autoinmune                                                       | <b>ICI</b>          | inhibidores de puntos de control            | <b>SITC</b>   | <i>Society for Immunotherapy of Cancer</i>       |
| <b>CEP</b>      | colangitis esclerosante primaria                                                         |                     | inmunitario                                 | <b>SLA/LP</b> | antiantígeno soluble/hígado páncreas             |
| <b>CF</b>       | concentración de fármaco                                                                 | <b>IFX</b>          | infiximab                                   | <b>STRIDE</b> | <i>Selecting Therapeutic Targets in</i>          |
| <b>CHC</b>      | carcinoma hepatocelular                                                                  | <b>Ig</b>           | inmunoglobulina                             |               | <i>Inflammatory Bowel Disease</i>                |
| <b>CRH</b>      | hormona liberadora de corticotropina                                                     | <b>IgG</b>          | inmunoglobulina G                           | <b>TAXIT</b>  | <i>Through Concentration Adapted Infiximab</i>   |
| <b>CTCAE</b>    | Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos                                    | <b>IL</b>           | interleucina                                |               | <i>Treatment</i>                                 |
| <b>CTLA-4</b>   | antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos, <i>cytotoxic T lymphocyte-associated antigen</i> | <b>INR</b>          | <i>índice internacional normalizado</i>     | <b>TGI</b>    | tracto gastrointestinal                          |
| <b>CU</b>       | colitis ulcerosa                                                                         | <b>irAE</b>         | toxicidades inmunomediadas                  | <b>Th</b>     | células T cooperadoras                           |
| <b>CUCI</b>     | colitis ulcerosa crónica idiopática                                                      | <b>ITS</b>          | <i>internal transcribed spacer</i>          | <b>Th2</b>    | células T cooperadoras tipo 2                    |
| <b>CZP</b>      | certolizumab pegol                                                                       | <b>IV</b>           | intravenoso                                 | <b>TLR</b>    | receptores tipo toll, <i>toll-like receptors</i> |
| <b>EAI</b>      | efectos adversos de origen inmunitario                                                   | <b>JAK</b>          | cinasa Janus                                | <b>TNF</b>    | factor de necrosis tumoral                       |
| <b>EC</b>       | colitis eosinofílica                                                                     | <b>LC1</b>          | anticuerpos hígado citosol tipo 1           | <b>TNF-α</b>  | factor de necrosis tumoral alfa                  |
| <b>EC</b>       | enfermedad de Crohn                                                                      | <b>LFA</b>          | ensayo rápido de flujo lateral              | <b>Treg</b>   | células T reguladoras                            |
| <b>ECA</b>      | ensayo controlado y aleatorizado                                                         | <b>LGC</b>          | bajo recuento de genes                      | <b>TRP</b>    | canales de potencial receptor transitorio        |
| <b>EG</b>       | gastritis eosinofílica                                                                   | <b>LKM1</b>         | anticuerpos antimicrosomales contra         | <b>tTG</b>    | antitransglutaminasa tisular                     |
| <b>EGE</b>      | gastroenteritis eosinofílica                                                             |                     | hígado-riñón tipo 1                         | <b>TYK2</b>   | tirosina cinasa 2                                |
| <b>EHNA</b>     | esteatohepatitis no alcohólica                                                           | <b>LPS</b>          | lipopolisacáridos fecales                   | <b>UST</b>    | ustekinumab                                      |
| <b>EII</b>      | enfermedad inflamatoria intestinal                                                       | <b>LSN</b>          | límite superior normal                      | <b>VAI</b>    | vía aérea inferior                               |
| <b>ELISA</b>    | inmunoensayo ligado a enzimas                                                            | <b>MALT</b>         | tejido linfóide asociado a mucosa           | <b>VAS</b>    | vía aérea superior                               |
| <b>EMA</b>      | <i>European Medicines Agency</i>                                                         | <b>MTF</b>          | monitorización terapéutica de fármacos      | <b>VDRL</b>   | <i>venereal research disease laboratory</i>      |
| <b>EoE</b>      | esofagitis eosinofílica                                                                  | <b>non-EoE EGID</b> | desórdenes gastrointestinales eosinofílicos | <b>VDZ</b>    | vedolizumab                                      |
|                 |                                                                                          | <b>NYHA</b>         | <i>New York Heart Association</i>           | <b>VO</b>     | vía oral                                         |
|                 |                                                                                          | <b>OR</b>           | <i>odds ratio</i>                           |               |                                                  |



# Índice

|                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abreviaturas. ....                                                                                           | V  |
| Prefacio. ....                                                                                               | IX |
| Dr. Jesús Kazuo Yamamoto-Furusho                                                                             |    |
| <i>Capítulo 1</i>                                                                                            |    |
| El tubo digestivo: pieza fundamental de la regulación inmunológica. ....                                     | 1  |
| Jesús Kazuo Yamamoto-Furusho                                                                                 |    |
| <i>Capítulo 2</i>                                                                                            |    |
| El papel de la microbiota intestinal, con un enfoque particular en la enfermedad inflamatoria intestinal ... | 5  |
| Claudia Herrera de Guise                                                                                     |    |
| <i>Capítulo 3</i>                                                                                            |    |
| Mecanismos inmunoinflamatorios en el síndrome de intestino irritable. ....                                   | 11 |
| Victoria Ornelas Arroyo                                                                                      |    |
| <i>Capítulo 4</i>                                                                                            |    |
| Colitis inducida por inhibidores del punto de control inmunitario. ....                                      | 17 |
| Emilio Conde Flores, Fidel David Huitzil Meléndez y Mónica Isabel Meneses Medina                             |    |
| <i>Capítulo 5</i>                                                                                            |    |
| Colitis ulcerosa crónica idiopática. Nuevas alternativas de tratamiento. ....                                | 25 |
| Christian Navarro Gerrard y Manuel Barreiro de Acosta                                                        |    |
| <i>Capítulo 6</i>                                                                                            |    |
| Enfermedad de Crohn. Tratamiento actual. ....                                                                | 33 |
| Claudia Herrera de Guise                                                                                     |    |
| <i>Capítulo 7</i>                                                                                            |    |
| Papel de la monitorización terapéutica de fármacos biológicos en enfermedad inflamatoria intestinal. ...     | 41 |
| Jesús Kazuo Yamamoto-Furusho y Abdiel Esaú Moreno González                                                   |    |
| <i>Capítulo 8</i>                                                                                            |    |
| Pancreatitis autoinmune. Ejemplo de enfermedad mediada por IgG4. ....                                        | 51 |
| Luis Federico Uscanga-Domínguez y Mario Peláez Luna                                                          |    |
| <i>Capítulo 9</i>                                                                                            |    |
| Esofagitis eosinofílica. ....                                                                                | 57 |
| Sergio Zepeda-Gómez y Larissa Albino                                                                         |    |

*Capítulo 10*

|                                  |    |
|----------------------------------|----|
| <b>Alergia alimentaria</b> ..... | 61 |
|----------------------------------|----|

Elizabeth Estrada Reyes y Benjamín Zepeda Ortega

*Capítulo 11*

|                                                                     |    |
|---------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Enfermedad celiaca: prototipo de enfermedad autoinmune</b> ..... | 71 |
|---------------------------------------------------------------------|----|

Luis Federico Uscanga-Domínguez

*Capítulo 12*

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| <b>Hepatitis autoinmune</b> ..... | 75 |
|-----------------------------------|----|

Alberto Unzueta Santos y Aldo J. Montaña Loza

*Capítulo 13*

|                                                                         |    |
|-------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Hepatitis por inhibidores del punto de control inmunitario</b> ..... | 83 |
|-------------------------------------------------------------------------|----|

Juan Fernando Gallegos-Orozco

*Capítulo 14*

|                                        |    |
|----------------------------------------|----|
| <b>Síndrome de sobreposición</b> ..... | 89 |
|----------------------------------------|----|

Aldo J. Montaña Loza

*Capítulo 15*

|                                             |    |
|---------------------------------------------|----|
| <b>Primary sclerosing cholangitis</b> ..... | 95 |
|---------------------------------------------|----|

Maria T. Aguilar, Shaun Chandna, and Juan Fernando Gallegos-Orozco

## Prefacio

Es un placer compartir con todos los miembros de la Asociación Mexicana de Gastroenterología (AMG) el libro del Curso Precongreso de Posgrado en Gastroenterología, que lleva como título *Enfermedades del aparato digestivo inmunomediadas*, que se llevó a cabo en el Centro de Convenciones de la Ciudad de Cancún, Quintana Roo. Los temas que integran el contenido del libro son: el tubo digestivo como pieza fundamental en la regulación inmunológica, el papel de la microbiota intestinal, mecanismos inmunoinflamatorios del síndrome de intestino irritable, colitis inducida por inhibidores del punto de control inmunitario, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis autoinmune, esofagitis eosinofílica, gastritis autoinmune, alergia alimentaria, enfermedad celiaca y hepatopatías inmunomediadas.

Estos tópicos fueron incluidos en el presente libro debido al incremento en el diagnóstico de las enfermedades inmunomediadas del aparato digestivo posterior a la pandemia causada por el SARS-CoV-2, así como los importantes avances que se han desarrollado en los últimos años en relación con el diagnóstico y tratamiento de dichas patologías.

Este libro va dirigido a estudiantes de medicina, residentes de la especialidad de gastroenterología y sus altas especialidades, médicos internistas, pediatras, gastroenterólogos, cirujanos, nutriólogos y otras áreas afines a la especialidad.

Además, comentarles que el eslogan de la AMG en el año 2023 de mi presidencia es «Academia y ciencia», en

donde la academia es una institución como la AMG que realiza colectivamente diversas actividades de educación médica continua y por otro lado la ciencia, la cual es una rama del saber humano constituida por el conjunto de conocimientos objetivos y verificables sobre una materia determinada, en este caso la gastroenterología, cuyos resultados son obtenidos mediante la observación y la experimentación, así como la verificación de hipótesis por medio del uso de una metodología científica para la generación de nuevos conocimientos. Ambas van de la mano en el progreso del avance científico y poder transmitir el conocimiento a futuras generaciones debido a los importantes avances en la medicina.

Agradezco al Dr. Luis F. Uscanga-Domínguez como codirector del curso, así como a todos los profesores nacionales e internacionales por toda su dedicación, entusiasmo y esfuerzo en la escritura de sus capítulos, que seguramente tendrán un impacto en la actualización del conocimiento médico, con el fin común de que nuestros pacientes sean beneficiados en la atención oportuna de sus diversas enfermedades del aparato digestivo, así como mejorar su calidad de vida.

Con este libro cierro mi gestión como presidente de la AMG, agradeciendo el apoyo de todos nuestros socios y médicos de otras áreas por su asistencia en todas las actividades académicas llevadas a cabo durante el año 2023.

Atentamente  
Dr. Jesús Kazuo Yamamoto-Furusho  
Presidente de la Asociación Mexicana  
de Gastroenterología



## CAPÍTULO 1

# El tubo digestivo: pieza fundamental de la regulación inmunológica

Jesús Kazuo Yamamoto-Furusho

## INTRODUCCIÓN

Las características primordiales del sistema inmunitario son: a) el repertorio de receptores antigénicos que permite el reconocimiento de un gran número de patógenos; b) la memoria inmunitaria para montar rápidas respuestas ante patógenos previamente conocidos, y c) tolerancia inmunitaria para evitar daño a los tejidos propios del organismo.

El intestino es uno de los tejidos que más expuesto está a los patógenos potenciales y en contacto con ellos, pero al mismo tiempo también con una gran variedad de microorganismos comensales y antígenos inocuos. Uno de los papeles principales del intestino, y especialmente del sistema inmunitario de la mucosa, es regular la intensidad o calidad de la respuesta inmunitaria de acuerdo con el tipo de antígeno (patógeno vs. no patógeno). Este paso resulta crucial para tener una respuesta firme a los patógenos, pero al mismo tiempo también para crear tolerancia inmunitaria con los antígenos que no representan peligro para el huésped<sup>1</sup>.

## Respuesta inicial a los antígenos

La respuesta inicial a los antígenos introducidos por vía bucal es la producción local de inmunoglobulina (Ig) A y en algunas circunstancias la elaboración sistémica de IgG. La respuesta inmunitaria mediada por células es muy limitada. El sistema inmunitario en el intestino responde a los antígenos patógenos mediante su reconocimiento en receptores tipo *toll* (TLR) y otros<sup>2</sup>.

## Tolerancia oral en la salud y la enfermedad

La capacidad del sistema inmunitario del intestino para discernir entre inocuo y patogénico es clave para cumplir una de las funciones más importantes en la regulación de la función inmunitaria, que es la tolerancia oral. Este proceso

ocurre después del nacimiento, y la pérdida de esta capacidad explica la base inmunológica de las enfermedades intestinales y sistémicas<sup>3,4</sup>. El conocimiento de esta función fue esencial en el desarrollo de las vacunas orales y permitió la erradicación de la poliomielitis, por poner solo un ejemplo.

## El enterocito y la respuesta inmunitaria local

El enterocito es la célula que forma el epitelio intestinal, pero no solo tiene una función de barrera (junto con las uniones intercelulares) que previene la entrada de antígenos, sino que participa activamente en la respuesta inmunitaria local con la secreción de citocinas (p. ej., factor de crecimiento transformante beta) que modulan la respuesta inmunitaria y controlan de manera indirecta el microbioma<sup>4</sup>. El enterocito interacciona de manera directa con linfocitos intraepiteliales y células dendríticas para modular el tipo de respuesta inmunitaria necesaria, ya sea de tolerancia o efectora.

## INMUNIDAD INNATA

La inmunidad innata es la primera línea de defensa del cuerpo. Como su nombre indica, se nace con este tipo de inmunidad y su principal función es proteger de forma inicial al organismo. Tiene la facultad de actuar de forma no específica, es decir, contra cualquier agresor que interactúe con el huésped.

## Barreras físicas y químicas del sistema inmunitario innato

Las barreras físicas comprenden a la piel, los epitelios y diferentes péptidos antimicrobianos (PAM) en sus superficies y forman parte del límite exterior del cuerpo. Su principal acción es formar una barrera física ante los agresores

patógenos o no patógenos, así como la producción de diferentes PAM para destruirlos de forma inespecífica.

Por ejemplo, el epitelio intestinal se renueva continuamente y la gran mayoría de las células son enterocitos dedicados a la absorción, pero también se encuentran las células de Paneth, con un rico contenido de PAM que preservan la esterilidad del epitelio y células caliciformes productoras de moco que limitan el paso de las bacterias y sus antígenos al epitelio<sup>5</sup>.

Las barreras químicas son sustancias que se encuentran en algunas barreras físicas y alteran la composición de los patógenos agresores. Uno de los mecanismos con los que cuenta el organismo para alterar a los agentes invasores es mediante el potencial de hidrógeno (pH). La mayoría de los patógenos son sensibles a un pH ácido ( $\text{pH} < 6$ ). El estómago produce ácido clorhídrico con la finalidad de favorecer la digestión de los alimentos, pero a su vez protege de agresores al mantener un pH entre 1.0 y 3.0<sup>6</sup>. En otros epitelios como el vaginal y la piel se mantienen pH bajos con la misma finalidad de proteger al organismo.

Los PAM son moléculas catiónicas que actúan como enzimas líticas que alteran la membrana celular o la función de microorganismos patógenos para defender al huésped de cualquier agresión. Un PAM importante es la lisozima, pues es una enzima que hidroliza la pared celular de bacterias grampositivas y que está presente en la saliva y las lágrimas<sup>7</sup>. A nivel intestinal, se han descrito por lo menos tres principales PAM: defensinas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ), lisozimas y catelicidinas<sup>8</sup>.

## Inmunidad de mucosas

La gran cantidad de células inmunitarias y moléculas en una localización anatómica específica se conoce como sistema inmunitario regional. Dicho aparato inmunitario regional comprende a un sistema inmunitario de mucosas que en conjunto se encargan de proteger al tracto gastrointestinal (TGI).

Los sistemas inmunitarios a nivel de mucosas comprenden una organización anatómica similar, con una capa epitelial externa que previene la invasión microbiana, una capa inferior de tejido conectivo que contiene células de diversos tipos que modulan respuestas inmunitarias ante organismos patógenos o comensales que atraviesan el epitelio, y ganglios linfáticos distantes en donde las respuestas inmunitarias adaptativas ante los invasores se inician y se amplifican.

Las barreras epiteliales pueden ser tan gruesas como en la piel o una simple capa de células que reposan sobre la membrana basal como en el intestino. El tejido conectivo subyacente a la barrera epitelial como la dermis en la piel o *lamina propria* en el intestino contiene una gran cantidad de linfocitos, células dendríticas, macrófagos y mastocitos que

modulan la respuesta inmunitaria innata y son el enlace con la inmunidad inmunitaria adaptativa.

Las mucosas contienen conjuntos de tejidos no encapsulados organizados en órganos linfoides secundarios que reposan por debajo de la barrera epitelial y que contienen linfocitos B, T, células dendríticas y macrófagos. A estas colecciones de células inmunitarias se las conoce como tejido linfoide asociado a mucosa (MALT) y son sitios donde se llevan a cabo algunas respuestas inmunitarias adaptativas. En la piel y otras mucosas, los antígenos fuera de la barrera epitelial son reconocidos por células especializadas en los epitelios y son presentados a los ganglios linfáticos distales o al MALT para conducir una respuesta inmunitaria.

Los sistemas inmunitarios en las mucosas contienen células especializadas que pueden no ser abundantes en otros sitios. Hay algunos tipos celulares que solamente se restringen a uno o más sistemas inmunitarios regionales pero que no se presentan en el resto del sistema inmunitario, como las subpoblaciones de las células dendríticas (p. ej., las células de Langerhans en la piel), células transportadoras de antígenos (células M en el intestino), linfocitos T epiteliales, subpoblaciones de linfocitos B (células plasmáticas e IgA en mucosas) y otras células linfoides.

La inmunidad en mucosas tiene importantes funciones regulatorias que sirven para prevenir respuestas no deseadas a microbios no patogénicos o sustancias extrañas que pueden presentarse en cualquier epitelio. Un ejemplo ocurre a nivel intestinal, donde las respuestas para bacterias comensales que colonizan el intestino, así como para los alimentos, son suprimidas, mientras que al detectar un elemento dañino o patógeno deben desencadenar una respuesta inmunitaria<sup>9</sup>.

## Proceso antigénico a través del epitelio gastrointestinal

El TGI es el órgano linfoide secundario de mayor tamaño y extensión en el cuerpo, ya que contiene un 70-80% de todas las células productoras de Ig. El área de extensión y superficie a la cual el TGI se enfrenta continuamente a diversos antígenos infecciosos o alimentos lo hace único en cuanto a su caracterización inmunológica.

## Inmunidad innata en el tracto gastrointestinal

El epitelio celular en el intestino delgado y grueso son parte esencial del sistema inmunitario gastrointestinal, ya que están involucrados en respuestas a patógenos, tolerancia a la microbiota y muestreo antigénico para ser presentado ante

el sistema inmunitario adaptativo. Las uniones intracelulares en el epitelio forman una barrera física sólida que bloquea el paso de microorganismos. Existen muchos tipos diferentes de células epiteliales intestinales derivadas de invaginaciones conocidas como criptas de Lieberkühn. En estas criptas existen múltiples células multipotenciales que dan origen a diferentes tipos de células intestinales epiteliales maduras. La gran mayoría de estas células son enterocitos (dedicados a la absorción), pero también se encuentran las células de Paneth (con un rico contenido de PAM como defensinas que preservan la esterilidad de la cripta y protegen al nicho de células madre)<sup>10</sup>; las células caliciformes (productoras de mucina), células M (capturan, recogen y transportan antígenos particulares de la luz intestinal hacia una célula dendrítica) y células neuroendocrinas.

Las células caliciformes en el intestino son las encargadas de producir una capa gruesa de moco conocido como glucocálix compuesto de glucoproteínas conocidas como mucinas que actúan como protectores restringiendo el contacto entre microorganismos y las células epiteliales, además de promover la reparación epitelial ante cualquier daño<sup>11</sup>.

Las células M se encargan de transportar antígenos particulares de la luz intestinal hacia una célula dendrítica ubicada en un sitio denominado cúpula subepitelial, donde el antígeno es presentado a una célula de la inmunidad adaptativa<sup>12</sup>. En el colon también existen células equivalentes a las células M del intestino delgado como son los parches cecales y colónicos<sup>13</sup>.

La iniciación de la respuesta inmunitaria innata en el intestino es desencadenada por el reconocimiento de PAMP en la luz intestinal por TLR y receptores citoplasmáticos tipo NOD que promueven repuestas inmunitarias para patógenos invasores y limitan respuestas inflamatorias excesivas ante bacterias comensales. Los TLR que se expresan varían dependiendo la región anatómica, pero incluyen TLR 2, 4, 5, 6, 7 y 9. La activación de un TLR incrementa las uniones celulares epiteliales, aumenta la producción de IgA, favorece la expresión de PAM, incrementa la motilidad intestinal y promueve mayor proliferación de receptores. Estas respuestas incrementan la función de la barrera epitelial pero no desencadenan procesos inflamatorios<sup>10</sup>.

La lámina propia consiste en tejido conectivo laxo que permite la formación de pliegues y criptas del intestino, además de proveer el riego sanguíneo, el drenaje linfático e inervación. Las células dendríticas y los macrófagos en la lámina propia del intestino inhiben la inflamación y sirven para mantener la homeostasis<sup>14</sup>. Algunos macrófagos en el intestino son capaces de fagocitar y secretar citocinas antiinflamatorias como la interleucina (IL) 10. Otras células linfoides ubicadas a nivel de la barrera epitelial se encargan de producir IL-17 e IL-22 y por consiguiente se estimula la producción de mucinas y defensinas, además de promover

las uniones celulares. Las citocinas IL-17 e IL-22 favorecen el transporte de IgA en la luz intestinal<sup>15</sup>.

## INMUNIDAD ADAPTATIVA EN EL TRACTO GASTROINTESTINAL

Las respuestas del sistema inmunitario adaptativo en el intestino se inician de manera discreta por medio de colecciones de linfocitos y células presentadoras de antígenos cercanas al epitelio intestinal. El TGI se compone de tejido linfóide asociado a intestino, mejor conocido por sus siglas en inglés como GALT (*gut-associated lymphoid tissue*) y subtipo del previamente descrito MALT.

En conjunto, este complejo linfóide preserva componentes celulares únicos que hacen microambientes localizados de la inmunidad adaptativa en el intestino conocido como placas de Peyer (PP) y ganglios linfáticos mesentéricos. Las PP se componen de linfocitos B rodeados de células T en su mayoría cooperadoras (Th) y son placas no encapsuladas con centros germinales, lo que explica su continua estimulación inmunológica ante los antígenos lumenales<sup>16</sup>. Una de las vías principales en las que un antígeno en la luz es presentado al GALT es mediante las células M. Las células M actúan por medio de vesículas para realizar la fagocitosis de los antígenos. Su función principal es internalizar varias sustancias de la luz intestinal a través de la barrera epitelial hacia células presentadoras de antígeno.

Por otro lado, algunos microorganismos en la luz del intestino son muestreados por células dendríticas de la lámina propia que extienden proyecciones citoplasmáticas entre las células epiteliales. Las células dendríticas son capaces de procesar y presentar antígenos proteicos a linfocitos T ubicados en el GALT y desencadenar así una respuesta inmunitaria.

La lámina propia es el sitio donde ocurre la transición entre la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. Los linfocitos que se activan en las PP por la estimulación antigénica en GALT y otros folículos linfoides permiten que linfocitos T respondan ante los agentes patógenos invasores y las células B se diferencien y puedan secretar anticuerpos que se transporten a la luz intestinal para neutralizar la mayor cantidad de agresores antes de que la invasión se disemine<sup>17</sup>.

Los ganglios linfáticos que drenan en el intestino son los más extensos de todo el cuerpo, en donde los ganglios linfáticos mesentéricos sirven como centros de recolección antigénica para llevar a cabo la diferenciación de linfocitos efectores y reguladores que mantienen comunicación constante con la lámina propia. La mayoría de los ganglios linfáticos tienen la misma función que el GALT, promueven la diferenciación de linfocitos B en células plasmáticas secretoras de IgA y el desarrollo de linfocitos T efectores, así como linfocitos T reguladores.

Con respecto a la inmunidad humoral mediada por anticuerpos en el TGI, se encarga de neutralizar microorganismos lumbinales mediado por IgA producida en el GALT y transportada a través de la barrera epitelial hacia la luz. En el recién nacido, el sistema inmunitario no se encuentra en total maduración y una parte de IgA la obtiene del calostro de la lactancia materna. Algunos estudios epidemiológicos han demostrado que la lactancia materna reduce el riesgo de enfermedades diarreicas y el desarrollo de sepsis, lo anterior se correlaciona con la presencia de IgA en la leche materna dirigida específicamente a especies enterotoxigénicas como *Escherichia coli* y *Campylobacter*.

En cuanto a la inmunidad celular, los linfocitos T juegan un papel importante en la protección de patógenos invasores en el TGI y en la regulación de las respuestas a los alimentos y a la microbiota intestinal. A nivel intraepitelial se encuentran más linfocitos T CD8+, mientras que en la lámina propia hay una mayor proporción de linfocitos T CD4+. Como se mencionó anteriormente, las células dendríticas capturan antígenos lumbinales y migran a través del drenaje linfático hacia los ganglios linfáticos que presentar el antígeno a linfocitos T vírgenes. Esta interacción induce la diferenciación del linfocito T hacia células efectoras o reguladoras (Treg) mediante la síntesis de citocinas como interferón gamma, IL-17 o IL-4.

Los linfocitos T reguladores son abundantes en GALT y prevén reacciones inflamatorias en contra de las bacterias comensales del intestino. Estas células reguladoras suprimen respuestas inmunitarias por diversos mecanismos, al parecer promueven la síntesis de una citocina antiinflamatoria (IL-10).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Baumgart DC, Carding SR. Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *Lancet*. 2007;369(9573):1627-40.
2. Aggarwal A, Sabol T, Vaziri H. Update on the use of biologic therapy in ulcerative colitis. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2017;15(1):155-67.
3. Kucharzik T, Maaser C, Luger A, et al. Recent understanding of IBD pathogenesis: implications for future therapies. *Inflamm Bowel Dis*. 2006;12(11):1068-83.
4. Zhao X, Zhou C, Chen H, et al. Efficacy and safety of medical therapy for low bone mineral density in patients with Crohn disease. *Medicine*. 2017;96(11):e6378.
5. Keshav S. Paneth cells: leukocyte-like mediators of innate immunity in the intestine. *J Leukoc Biol*. 2006;80(3):500-8.
6. Khutoryanskiy VV. Supramolecular materials: Longer and safer gastric residence. *Nat Mater*. 2015;14(10):963-64.
7. Kaufman E, Lamster IB. The diagnostic applications of saliva-a review. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2002;13(2):197-212.
8. Salzman NH, Underwood MA, Bevins CL. Paneth cells, defensins, and the commensal microbiota: a hypothesis on intimate interplay at the intestinal mucosa. *Semin Immunol*. 2007;19(2):70-83.
9. Bekiaris V, Persson EK, Agace WW. Intestinal dendritic cells in the regulation of mucosal immunity. *Immunol Rev*. 2014;260(1):86-101.
10. Santaolalla R, Fukata M, Abreu M. Innate immunity in the small intestine. *Curr Opin*. 2011;28(2):124-9.
11. Maldonado-Contreras A, McCormick B. Intestinal epithelial cells and their role in innate mucosal immunity. *Cell Tissue Res*. 2011;343(1):5-12.
12. Miller H, Zhang J, Kuolee R, et al. Intestinal M cells: the fallible sentinels? *World J Gastroenterol*. 2007;13(10):1477-86.
13. Lee A-Y, Chang S-Y, Kim J-H, et al. Dendritic cells in colonic patches and iliac lymph nodes are essential in mucosal IgA induction following intrarectal administration via CCR7 interaction. *Eur J Immunol*. 2008;38(4):1127-37.
14. Ko H-J, Chang S-Y. Regulation of intestinal immune system by dendritic cells. *Immune Netw*. 2015;15(1):1-8.
15. Mowat AM, Agace WW. Regional specialization within the intestinal immune system. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(10):667-85.
16. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol*. 2003;3(4):331-41.
17. Spahn TW, Kucharzik T. Modulating the intestinal immune system: the role of lymphotoxin and GALT organs. *Gut*. 2004;53(July 2006):456-65.

## CAPÍTULO 2

# El papel de la microbiota intestinal, con un enfoque particular en la enfermedad inflamatoria intestinal

Claudia Herrera de Guise

### INTRODUCCIÓN

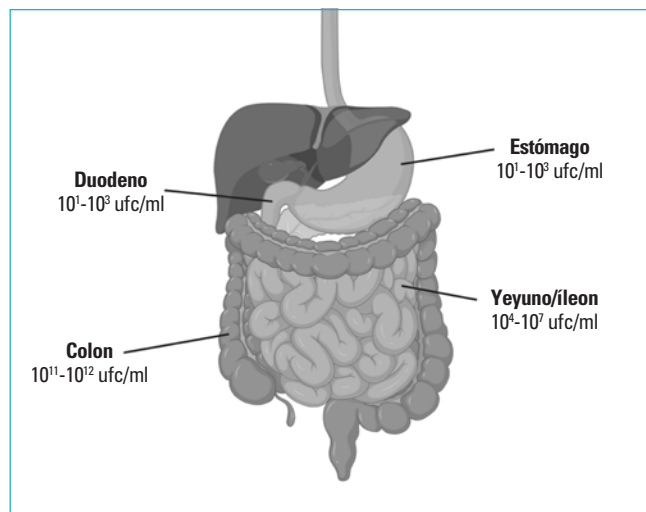
En los últimos años, se ha reconocido la influencia de la microbiota intestinal en la salud de los humanos. El sistema digestivo, que se extiende desde la boca hasta el ano, ofrece una variedad de nichos ecológicos para las comunidades microbianas (Fig. 1). A su vez, el humano obtiene beneficios significativos de esta simbiosis. Los microorganismos intestinales estimulan la expresión de genes en el huésped, regulan la respuesta inmunitaria, aportan un metagenoma que amplía las capacidades metabólicas del huésped y ejercen influencia sobre su comportamiento. Además, se han identificado patrones microbianos intestinales anómalos al analizar muestras fecales de pacientes con trastornos metabólicos, inflamatorios y algunos tipos de cáncer (Tabla 1). Cada vez hay más pruebas que sugieren que las alteraciones en la microbiota de sujetos que viven en sociedades industrializadas o recientemente industrializadas pueden tener un papel importante en el desencadenamiento de enfermedades crónicas de naturaleza inflamatoria y metabólica.

Los índices que miden la diversidad de especies se utilizan ampliamente como indicadores de la productividad y estabilidad de un ecosistema. Otro indicador de la salud ecológica es la riqueza metagenómica, es decir, el número total de genes diferentes. El recuento de genes es una descripción sencilla de la capacidad funcional de un microbioma estudiado mediante secuenciación masiva. El microbioma y el sistema inmunitario interactúan y se influyen mutuamente. Los microorganismos presentes en el intestino son esenciales para el desarrollo del sistema inmunitario del anfitrión y la variedad de especies microbianas es un indicador clave de las funciones fundamentales relacionadas con la activación, educación y regulación de un sistema inmunitario saludable. A su vez, las acciones del anfitrión, como la respuesta inmunitaria, las secreciones, el ambiente con diferentes niveles de oxígeno y la dieta, desempeñan un papel fundamental en el control del ecosistema microbiano. Esta relación simbiótica tiene como resultado la protección contra patógenos y el

mantenimiento de la tolerancia hacia los microorganismos beneficiosos y sus antígenos inofensivos o útiles.

Las enfermedades relacionadas con el sistema inmunitario han sido vinculadas a una reducción en la diversidad y abundancia de microorganismos en el microbioma. La presencia de inmunoglobulina (Ig) A en las secreciones mucosas refuerza esta relación simbiótica entre el anfitrión y la microbiota. En la deficiencia de IgA se ha observado una tendencia hacia una disminución general en la diversidad de especies basada en varias métricas, en parte debido a la incapacidad para suprimir el crecimiento de ciertas especies dominantes. En el caso de la inmunodeficiencia variable común, que se caracteriza por niveles bajos de IgG, IgA y/o IgM, diversos estudios han revelado una notable disminución en la diversidad microbiana en comparación con individuos sanos<sup>1</sup>. En estas condiciones se observa un aumento significativo en la abundancia de especies oportunistas, lo que indica que un control inadecuado por parte del anfitrión sobre el ecosistema microbiano tiene un efecto perjudicial en las relaciones simbióticas.

Los microorganismos presentes en el intestino desempeñan un papel crucial en la regulación de la respuesta inmunitaria del huésped y pueden tener un impacto en el resultado de la inmunoterapia utilizada en el tratamiento del cáncer. Un escenario relevante se observa en pacientes sometidos a tratamientos con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI), los cuales estimulan la respuesta inmunitaria natural del paciente contra las células tumorales. Un estudio realizado en pacientes tratados con un ICI dirigido al receptor PD-1 (muerte programada 1) evaluó la diversidad microbiana en muestras de heces, tanto en términos de conteo de genes como de especies metagenómicas, y descubrió que una mayor diversidad inicial se asociaba con respuestas clínicas más favorables al tratamiento con anti-PD-1. Además, se observó un aumento en la diversidad del microbioma intestinal a lo largo del curso de la terapia<sup>2</sup>. El uso de antibióticos antes o durante la inmunoterapia contra el cáncer disminuyó la eficacia del tratamiento de manera proporcional a la reducción de la diversidad microbiana intestinal. En



**Figura 1.** Nichos ecológicos para las comunidades microbianas en el tracto gastrointestinal

consecuencia, los antibióticos representan una herramienta de doble filo, ya que no solo pueden tener beneficios terapéuticos potenciales, sino que también implican costos relacionados con su impacto en el microbioma.

También se ha observado una conexión entre los trastornos metabólicos y la disminución en la diversidad microbiana intestinal en el contexto de parámetros inflamatorios. El síndrome metabólico se caracteriza por la presencia de resistencia a la insulina y una inflamación crónica de bajo grado. Para investigar esta relación, se analizó la relación entre la abundancia de genes microbianos intestinales y los marcadores metabólicos en una muestra de individuos, algunos de los cuales tenían sobrepeso u obesidad. Utilizando la secuenciación completa del genoma de extractos de ADN de muestras de heces, los participantes se dividieron en dos grupos: aquellos con un alto recuento de genes (HGC) y aquellos con un bajo recuento de genes (LGC) en función de la cantidad de genes identificados en sus muestras. Se observó que los individuos con LGC tenían un aumento en el peso, resistencia a la insulina, adiposidad y niveles más elevados de marcadores inflamatorios en comparación con aquellos con HGC<sup>3</sup>.

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) se caracteriza por presentar respuestas inmunoinflamatorias excesivas frente a los microorganismos residentes. Varios han observado que en la microbiota intestinal de estos pacientes existe una menor cantidad y variedad de microorganismos en comparación con individuos sanos, y esta disminución es especialmente notable durante y después de los brotes de la enfermedad. La pérdida de equilibrio simbiótico se produce debido a una falta de compatibilidad entre los microorganismos intestinales y la respuesta inmunitaria de la mucosa, lo que resulta en una reducción en la diversidad microbiana.

**Tabla 1. Enfermedades asociadas a disbiosis**

|                                            |
|--------------------------------------------|
| Obesidad                                   |
| Síndrome metabólico                        |
| Diabetes tipo 2                            |
| Esteatohepatitis no alcohólica             |
| Aterosclerosis                             |
| Enfermedades inflamatorias del intestino   |
| Enfermedad celiaca                         |
| Inmunodeficiencia común variable           |
| Trastornos del espectro autista, depresión |
| Cáncer colorrectal                         |
| Trastornos intestinales funcionales        |

Esto sugiere una selección de especies que son resistentes al oxígeno.

Por último, es bien conocido que el uso de antibióticos reduce la diversidad de bacterias en el microbioma intestinal y que la exposición a los antibióticos puede tener efectos a largo plazo. Estudios observacionales han demostrado que el uso frecuente de diversos antibióticos en los primeros años de vida aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades inmunoinflamatorias y metabólicas en etapas posteriores de la vida, incluyendo la obesidad, alergias, asma, enfermedad celiaca y la EII, además de aumentar la susceptibilidad a infecciones<sup>4</sup>. En la vida adulta, los antibióticos pueden influir en los cambios asociados con el envejecimiento, como se mencionó anteriormente. Considerando que el uso de antibióticos puede llevar a una disminución en la diversidad de la microbiota intestinal más allá de la disminución natural relacionada con la edad, los estudios observacionales sugieren que la baja diversidad microbiana podría ser un factor de riesgo que precede a la aparición de trastornos.

## MICROBIOTA EN LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La EII comprende dos entidades diferentes, la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU). Ott et al.<sup>5</sup> encontraron que la diversidad de la microbiota asociada a la mucosa en muestras de pacientes con EC activa estaba muy reducida en comparación con la de muestras de individuos sin inflamación. Esta reducción se debía a la pérdida de bacterias anaeróbicas habituales como especies de *Bacteroides*, *Eubacterium* y *Lactobacillus*. En la cohorte del estudio MetaHIT se observó que la disminución en la diversidad se debe en su mayor parte a especies aún desconocidas<sup>6</sup>. Uno de los estudios más grandes publicados hasta la fecha es el de Gevers et al. en población pediátrica con EC. El estudio se realizó en pacientes recién diagnosticados, lo que permite conocer la microbiota sin la interferencia de tratamientos

instaurados. Se analizaron muestras de biopsia y heces. La diversidad global en la composición microbiana no fue diferente entre la EC y las muestras de control. Sin embargo, se descubrió que varios microbios específicos estaban significativamente asociados con el fenotipo de la EC del sujeto. El perfil de microbiota que definió la EC en este estudio consistió en el aumento de abundancia de enterobacterias, pasteurellaceas, veillonellaceas y fusobacterias, y una disminución de *Erysipelotrichales*, *Bacteroidales* y *Clostridiales*<sup>7</sup>.

Se ha podido establecer una reducción en la diversidad bacteriana en muestras de mucosa de paciente con CU, caracterizada por la pérdida de especies bacterianas anaerobias como *Bacteroides*, eubacterias y *Lactobacillus*, así como por bacterias comensales, fundamentalmente de los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes*. Hallazgos muy similares se han encontrado en pacientes pediátricos con CU ingresados por brote grave. La menor proporción de *Bacteroidetes* en los pacientes con CU se debe fundamentalmente a la reducción de bacterias de la familia *Prevotellaceae*. La reducción de la diversidad de especies en los pacientes con CU se asocia además a una inestabilidad temporal de las *taxa* dominantes.

### Modificaciones específicas de la microbiota: bacterias agresivas y protectoras

Se han detectado alteraciones específicas de determinadas bacterias que están aumentadas o disminuidas en su abundancia (Fig. 2). *Faecalibacterium prausnitzii* está disminuida en muestras fecales de pacientes con enfermedad inflamatoria activa. Un metaanálisis confirma este dato, especialmente en pacientes con EC de afectación ileal<sup>8</sup>. En pacientes operados de resección ileal por EC existe una disminución de la abundancia de *F. prausnitzii* en muestras de mucosa ileal que se asocia con un mayor riesgo de recurrencia postoperatoria a medio plazo. Se ha observado una mayor abundancia relativa de Enterobacterias, en particular especies de *Escherichia coli*. Diversos estudios independientes han descrito además un aumento del número de *E. coli* con propiedades invasivas o la presencia de *E. coli* adherente-invasiva (AIEC) dentro de la mucosa inflamada de pacientes con EC. Las cepas de AIEC son capaces de inducir inflamación y fibrosis similar a la encontrada en la EC. Aunque pueden encontrarse en muestras de individuos sanos, es menos prevalente que en los pacientes con EC y no se adhieren a los enterocitos ileales aislados de individuos sin la enfermedad, lo que sugiere que las cepas de AIEC se asocian específicamente con el fenotipo ileal de la EC. Hasta el momento, es difícil determinar si las AIEC pueden tener un papel causal en la enfermedad o si colonizan la mucosa intestinal en un ambiente inflamatorio previo actuando

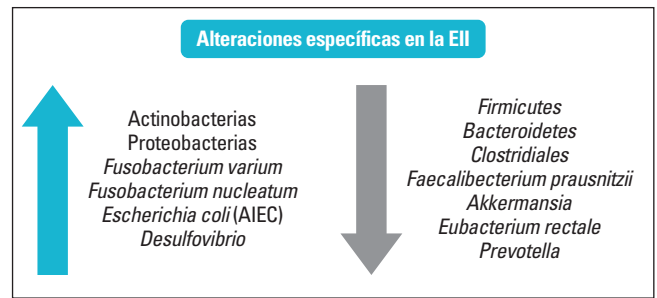


Figura 2. Disbiosis en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

como un factor potenciado. Por el momento, se considera un patobionte, es decir, capaz de promover la enfermedad solo en contextos genéticos o ambientales determinados como la EC. Uno de los escenarios más atractivos para el estudio de la microbiota en la EC es el caso de los pacientes que alcanzan la remisión tras la cirugía de resección ileal, ya que ofrece la oportunidad de detectar los cambios que contribuyen a la progresión de la enfermedad. De Cruz et al. obtuvieron muestras de biopsia ileal de pacientes antes y seis meses después de la cirugía y de sujetos sanos y se correlacionaron los datos de la microbiota con la recidiva endoscópica<sup>9</sup>. La microbiota de los sujetos sanos mostraba una alta diversidad, predominando los *Firmicutes*, *Bacteroidetes* y *Proteobacteria*. Por el contrario, la diversidad era más baja en los pacientes con EC antes de la cirugía, pero aumentaba tras ella. En el momento de la cirugía, la microbiota de los pacientes que se mantendrán en remisión a los seis meses es más diversa, más estable y más parecida a la de los controles que los que recidivaron.

En pacientes con CU se han descrito modificaciones específicas de la composición microbiana intestinal a nivel de especies poco abundantes, especialmente un aumento de la presencia de especies bacterianas agresivas. En muestras de biopsias de colon inflamado de pacientes con CU se han identificado especies bacterianas capaces de invadir el epitelio, como *Fusobacterium varium*<sup>10</sup>. Algunas cepas de *Fusobacterium nucleatum* aisladas de biopsias de mucosa inflamada de pacientes con CU presentan también características invasivas<sup>11</sup>. En cuanto a *E. coli*, hay estudios que determinan que está aumentada en muestras fecales y asociada a la mucosa en pacientes con CU, aunque en menor proporción que en pacientes con EC. Un estudio de la capa de moco asociada a las criptas obtenida de biopsias procedentes del colon de pacientes con CU mediante microdissección por láser ha demostrado un aumento de la cantidad de subespecies de *Desulfovibrio* mediante la prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR)<sup>12</sup>. Estas subespecies son bacterias anaerobias gramnegativas reductoras de sulfato implicadas en la patogénesis de la CU por su capacidad de generar sulfuro. Algunas bacterias están infrarrepresentadas, como

*Akkermansia muciniphila*, que está disminuida en pacientes con CU tanto en actividad como en remisión corta<sup>13</sup>. *A. muciniphila* se ha relacionado con la salud intestinal, se adhiere al epitelio intestinal y aumenta la integridad de la capa de enterocitos *in vitro*, lo que sugiere que posee capacidad para fortalecer la barrera intestinal.

## Micobioma en la enfermedad inflamatoria intestinal

Desde hace mucho tiempo, se ha sospechado que los hongos juegan un papel en la patogénesis de la EII. Se ha observado que los anticuerpos dirigidos contra manoproteínas de *Saccharomyces cerevisiae* estaban asociados con la EC. Además, varios genes asociados a la enfermedad inflamatoria, como el *Card9*, están implicados en la respuesta inmunitaria frente a los hongos<sup>14</sup>. La secuenciación directa del ADN fúngico ha sido el principal método utilizado para caracterizar el micobioma, utilizándose fundamentalmente el análisis de la subunidad pequeña 18S y la subunidad grande 28S del ADNr. Sin embargo la secuenciación metagenómica tradicional no tiene la suficiente resolución para evaluar la composición del micobioma en el intestino humano debido a la abundancia dominante de la comunidad bacteriana, ya que los hongos son un componente relativamente menor de la microbiota intestinal, menos del 0.1% del total. A diferencia de las secuencias bacterianas 16S ADNr de las que se cuenta con grandes bases de datos, las secuencias disponibles de hongos en el NCBI GenBank son mucho más incompletas y se estima que menos del 1% de las especies de hongos están representadas. Debido a las limitaciones de la secuenciación metagenómica se ha utilizado la técnica de codificación conocida como ITS (*internal transcribed spacer*), que específicamente enfoca al micobioma. En sujetos sanos los filo *Ascomycota* y *Basidiomycota* son los más abundantes, con *Saccharomycetes* y *Tremellomycetes* como las clases dominantes de *Ascomycota* y *Basidiomycota* respectivamente. *Candida*, *Saccharomyces* y *Cladosporium* son los géneros más abundantes. El micobioma parece ser menos estable y más susceptible a fluctuaciones episódicas que la microbiota bacteriana. Un estudio en sujetos adultos determinó la composición de la microbiota fecal en 235 pacientes con EII y 38 controles sanos utilizando secuenciación ITS2<sup>15</sup>. Se encontró disminución en la diversidad fúngica únicamente en los pacientes con CU y aumento del ratio *Basidiomycota/Ascomycota* en los pacientes con EII. A pesar de la disminución sustancial de *Ascomycota* en los pacientes con EII, la abundancia de *Candida albicans* se encontró aumentada, mientras que *S. cerevisiae* estaba disminuido. Aunque ambas especies pertenecen al filo *Ascomycota*, *S. cerevisiae* compite con la colonización y adherencia de *C. albicans*, y previene

su transformación en hifa invasiva, lo que puede explicar en parte los resultados.

La microbiota asociada a la mucosa intestinal también ha sido evaluada en diferentes estudios. En un estudio en 23 pacientes con EC en remisión, actividad y controles sanos, se analizaron muestras de mucosa obtenidas durante resección ileocecal o colonoscopia<sup>16</sup>. Se determinó la cantidad de hongos por qPCR por medio de amplificación de ARNr 18S además de secuenciación de ITS2. Este estudio confirmó que tanto en sujetos sanos como en pacientes con EC, *Basidiomycota* y *Ascomycota* son los filos dominantes. En mucosa de pacientes con EC se encontró mayor abundancia de especies de *Candida glabrata* en mucosa inflamada, y de *S. cerevisiae* en mucosa no inflamada. Algunos estudios han mostrado la interacción de la microbiota con otros componentes de la microbiota intestinal como bacterias (relaciones trans-reino) y su posible asociación con la EII. Se encontró una correlación positiva en la abundancia entre *Candida tropicalis*, *Serratia marcescens* y *E. coli* en muestras de pacientes con EC en comparación con sujetos sanos<sup>17</sup>. En este mismo estudio se realizó un modelo *in vitro* que demostró aún más la sinergia entre estos tres microorganismos al mostrar un efecto coordinado en la formación de una biopelícula polimicrobiana.

## Viroma en la enfermedad inflamatoria intestinal

El viroma quizás sea el elemento de la microbiota menos comprendido. Los bacteriófagos desempeñan papeles vitales en muchas comunidades microbianas al impulsar la diversidad, ayudar al recambio de nutrientes y facilitar la transferencia horizontal de genes. Por medio de sus diversos efectos sobre las bacterias, que van desde la lisis celular hasta la transferencia de material genético que codifica toxinas o resistencia a los antibióticos, los fagos pueden conferir una aptitud diferencial en sus huéspedes e influir en la composición microbiana del intestino.

En un estudio que comparó sujetos con EII con controles sanos, los pacientes con EII tuvieron una expansión significativa mayor de la riqueza taxonómica de los bacteriófagos del orden *Caudovirales* y estas alteraciones no reflejaban cambios en la comunidad bacteriana<sup>18</sup>. Algunos de estos hallazgos se observaron también en biopsias de íleon de pacientes pediátricos con EC. Cornault et al. encontraron que los profagos de *F. prausnitzii*, son más prevalentes o más abundantes en las muestras fecales de pacientes con EII en comparación con los controles sanos<sup>19</sup>. Este hallazgo respalda la idea sobre la importancia de estudiar el viroma simultáneamente con el bacterioma para obtener una imagen holística de los cambios del ecosistema intestinal en una enfermedad como la EII.

## CONCLUSIONES

En el futuro, las pruebas que analizan la metagenómica y metatranscriptómica de muestras de heces podrán identificar factores de riesgo y anticipar las respuestas a diferentes terapias. Estas pruebas podrían ser valiosas para seleccionar, supervisar y personalizar tratamientos farmacológicos y dietéticos. Con el tiempo, a medida que se establezcan parámetros precisos, será posible identificar a personas en riesgo y utilizar esta información para mejorar el tratamiento clínico de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Berbers RM, Nierkens S, van Laar JM, et al. Microbial dysbiosis in common variable immune deficiencies: Evidence, causes, and consequences. *Trends Immunol.* 2017;38(3):206-16.
- Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science.* 2018;359(6371):91-7.
- Le Chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature.* 2013;500(7464):541-6.
- Schulfer A, Blaser MJ. Risks of antibiotic exposures early in life on the developing microbiome. *PLoS Pathog.* 2015;11(7):e1004903.
- Ott SJ, Musfeldt M, Wenderoth DF, et al. Reduction in diversity of the colonic mucosa associated bacterial microflora in patients with active inflammatory bowel disease. *Gut.* 2004;53(5):685-93.
- Nielsen HB, Almeida M, Juncker AS, et al. Identification and assembly of genomes and genetic elements in complex metagenomic samples without using reference genomes. *Nature Biotechnol.* 2014;32(8):822-8.
- Gevers D, Kugathasan S, Denson LA, et al. The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease. *Cell Host Microbe.* 2014;15(3):382-92.
- Cao Y, Shen J, Ran ZH. Association between *Faecalibacterium prausnitzii* reduction and inflammatory bowel disease: A meta-analysis and systematic review of the literature. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:872725.
- Dey N, Soergel DA, Repo S, et al. Association of gut microbiota with post-operative clinical course in Crohn's disease. *BMC Gastroenterol.* 2013;13:131.
- Ohkusa T, Sato N, Ogihara T, et al. *Fusobacterium varium* localized in the colonic mucosa of patients with ulcerative colitis stimulates species-specific antibody. *J Gastroenterol Hepatol.* 2002;17(8):849-53.
- Strauss J, Kaplan GG, Beck PL, et al. Invasive potential of gut mucosa-derived *Fusobacterium nucleatum* positively correlates with IBD status of the host. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(9):1971-8.
- Rowan F, Docherty NG, Murphy M, et al. *Desulfovibrio* bacterial species are increased in ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum.* 2010;53(11):1530-6.
- Herrera-deGuise C, Varela E, Sarabayrouse G, et al. Gut microbiota composition in long-remission ulcerative colitis is close to a healthy gut microbiota. *Inflamm Bowel Dis.* 2023;29(9):1362-9.
- Richard ML, Lamas B, Liguori G, et al. Gut fungal microbiota: the Yin and Yang of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(3):656-65.
- Sokol H, Leducq V, Aschard H, et al. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut.* 2017;66(6):1039-48.
- Liguori G, Lamas B, Richard ML, et al. Fungal dysbiosis in mucosa-associated microbiota of Crohn's disease patients. *J Crohns Colitis.* 2016;10(3):296-305.
- Hoarau G, Mukherjee PK, Gower-Rousseau C, et al. Bacteriome and mycobiome interactions underscore microbial dysbiosis in familial Crohn's disease. *mBio.* 2016;7(5).
- Norman JM, Handley SA, Baldridge MT, et al. Disease-specific alterations in the enteric virome in inflammatory bowel disease. *Cell.* 2015;160(3):447-60.
- Cornuault JK, Petit MA, Mariadassou M, et al. Phages infecting *Faecalibacterium prausnitzii* belong to novel viral genera that help to decipher intestinal viromes. *Microbiome.* 2018;6(1):65.



## CAPÍTULO 3

# Mecanismos inmunoinflamatorios en el síndrome de intestino irritable

Victoria Ornelas Arroyo

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de intestino irritable (SII) es un trastorno de la interacción cerebro-intestino caracterizado por la presencia de dolor abdominal crónico asociado a alteraciones en las características de las evacuaciones. De acuerdo con el patrón evacuatorio se han descrito cuatro subtipos de la enfermedad: con predominio de diarrea (SII-D), con predominio de estreñimiento (SII-C), mixto (SII-M) y no clasificable (SII-U). Estudios recientes han determinado una prevalencia global de SII del 4.1% (intervalo de confianza del 95%: 3.9-4.2)<sup>1</sup>. Se han propuesto múltiples mecanismos fisiopatológicos asociados al desarrollo de esta enfermedad. Los mecanismos clásicamente descritos incluyen la dismotilidad, la hipersensibilidad visceral, la disbiosis, factores psicosociales y genéticos<sup>1</sup>. Recientemente, la activación del sistema inmunitario ha cobrado relevancia como un mecanismo fisiopatológico en el desarrollo del SII. Actualmente existen múltiples líneas de evidencia que demuestran la activación de procesos inmunitarios desadaptativos en la mucosa intestinal en pacientes con SII, sin embargo hasta el momento se desconoce el mecanismo exacto que conduce a esta activación inmunitaria.

## EL SISTEMA INMUNITARIO GASTROINTESTINAL

El sistema inmunitario de la mucosa intestinal está compuesto por el epitelio, células inmunitarias dispersas en la lámina propia y el tejido linfoide asociado al intestino (GALT, por sus siglas en inglés)<sup>2</sup>. A su vez, el GALT se compone de las placas de Peyer y los ganglios linfáticos mesentéricos, que juntos forman el órgano linfático más grande del cuerpo<sup>2</sup>. Las células epiteliales intestinales forman una barrera química y física entre el contenido de la luz intestinal y el sistema inmunitario de la mucosa<sup>2</sup>. El GALT es el principal sitio para la inducción de respuestas inmunitarias, mientras que la lámina propia y el epitelio son sitios

efectores<sup>2</sup>. La mucosa intestinal interactúa constantemente con microorganismos comensales y antígenos de la dieta<sup>2</sup>. Así mismo, puede ser un sitio de entrada para microorganismos patógenos a los que el sistema inmunitario debe inducir una respuesta inflamatoria protectora<sup>2</sup>. Por otro lado, tiene la capacidad de desarrollar mecanismos de tolerancia para prevenir el desarrollo de una respuesta inapropiada frente a antígenos inofensivos<sup>2</sup>.

## EVIDENCIAS DE LA ACTIVACIÓN INMUNITARIA EN SÍNDROME DE INTESTINO IRRITABLE

### Número y activación de células inmunitarias

Estudios han indicado cambios en el recuento y la activación de células inmunitarias intestinales en pacientes con SII, particularmente linfocitos T y mastocitos<sup>3</sup>.

En un metaanálisis que incluyó 22 estudios (706 pacientes con SII y 401 controles), se observó aumento en los mastocitos y en los linfocitos T CD3+ en el rectosigmoides y el colon descendente en pacientes con SII<sup>4</sup>.

### Linfocitos T

El epitelio intestinal alberga una gran cantidad de linfocitos T (alrededor del 50% de las células T del organismo). Estos linfocitos son el primer tipo de célula inmunitaria que entra en contacto con los antígenos luminales. En varios estudios se ha demostrado un aumento en el número de linfocitos intraepiteliales en la mucosa intestinal de pacientes con SII<sup>3</sup>. Así mismo, un metaanálisis confirmó un aumento de linfocitos T en la lámina propia del rectosigmoides en pacientes con SII<sup>5</sup>. Por otro lado, en un estudio en el que se utilizó endomicroscopia confocal, se demostró un aumento en el número de linfocitos T intraepiteliales, ruptura de las

vellosidades y desprendimiento de células en la mucosa duodenal de pacientes con SII (SII-D, SII-C, SII-M) posterior a la aplicación de algunos antígenos alimentarios (leche de vaca, soya, trigo, levadura)<sup>6</sup>.

## Mastocitos

El hallazgo más reproducible ha sido la participación de los mastocitos<sup>3</sup>. Los mastocitos se encuentran distribuidos en todo el tracto gastrointestinal, principalmente a nivel de la lámina propia de la mucosa y en la submucosa, cerca de los vasos sanguíneos y las fibras nerviosas<sup>7</sup>. Sus funciones en el tracto gastrointestinal incluyen: regular la permeabilidad vascular y epitelial, secreción de iones, angiogénesis, peristalsis, fibrosis y reparación tisular, inmunidad innata y adaptativa, defensa bacteriana, quimiotaxis y nocicepción<sup>3</sup>. Existe evidencia de un mayor número de mastocitos en biopsias de pacientes con SII, sobre todo a nivel del colon izquierdo, aunque estos hallazgos no han sido consistentes<sup>7</sup>. Parece ser que la activación, desgranulación y liberación de mediadores (histamina, serotonina [5-HT], tripsina, tripsina, prostaglandina E2, otras proteasas y citocinas) de los mastocitos juegan un papel más relevante en la fisiopatología, ya que se han correlacionado de manera consistente con la generación de síntomas y su gravedad<sup>4</sup>. Así mismo, los mastocitos desgranulados se encuentran cerca de las fibras nerviosas de la mucosa del colon, lo cual se ha relacionado también con la intensidad y frecuencia del dolor abdominal<sup>3</sup>. Estos hallazgos apoyan el papel de los mastocitos en la hipersensibilidad visceral en el SII como se explicará en detalle más adelante.

## Citocinas

Los datos sobre la expresión y liberación de citocinas sistémicas y tisulares son contradictorios y se basan en un pequeño número de pacientes. Si bien algunos estudios han reportado niveles mayores en sangre de citocinas en pacientes con SII comparados con controles, no existe evidencia de su asociación con la presencia de síntomas<sup>3</sup>. En un estudio reciente que incluyó a 171 pacientes con SII, se observó que el 33% presentaban una mayor activación inmunitaria en el colon descendente y una mayor expresión genética de interleucina (IL) 1β, prostaglandina sintasa PTGS2 y el receptor acoplado a proteína G MRGPRX2 (presente en mastocitos); sin embargo no hubo diferencias en los síntomas en este grupo de pacientes<sup>3</sup>. En otro estudio que incluyó a 246 pacientes con SII, a pesar de que se observaron niveles séricos más altos de IL-1β, IL-6, IL-8, factor de necrosis tumoral (TNF) e IL-10 en comparación con controles sanos, estos no se correlacionaron con síntomas<sup>3</sup>.

## MECANISMOS POTENCIALES DE LA ACTIVACIÓN INMUNITARIA

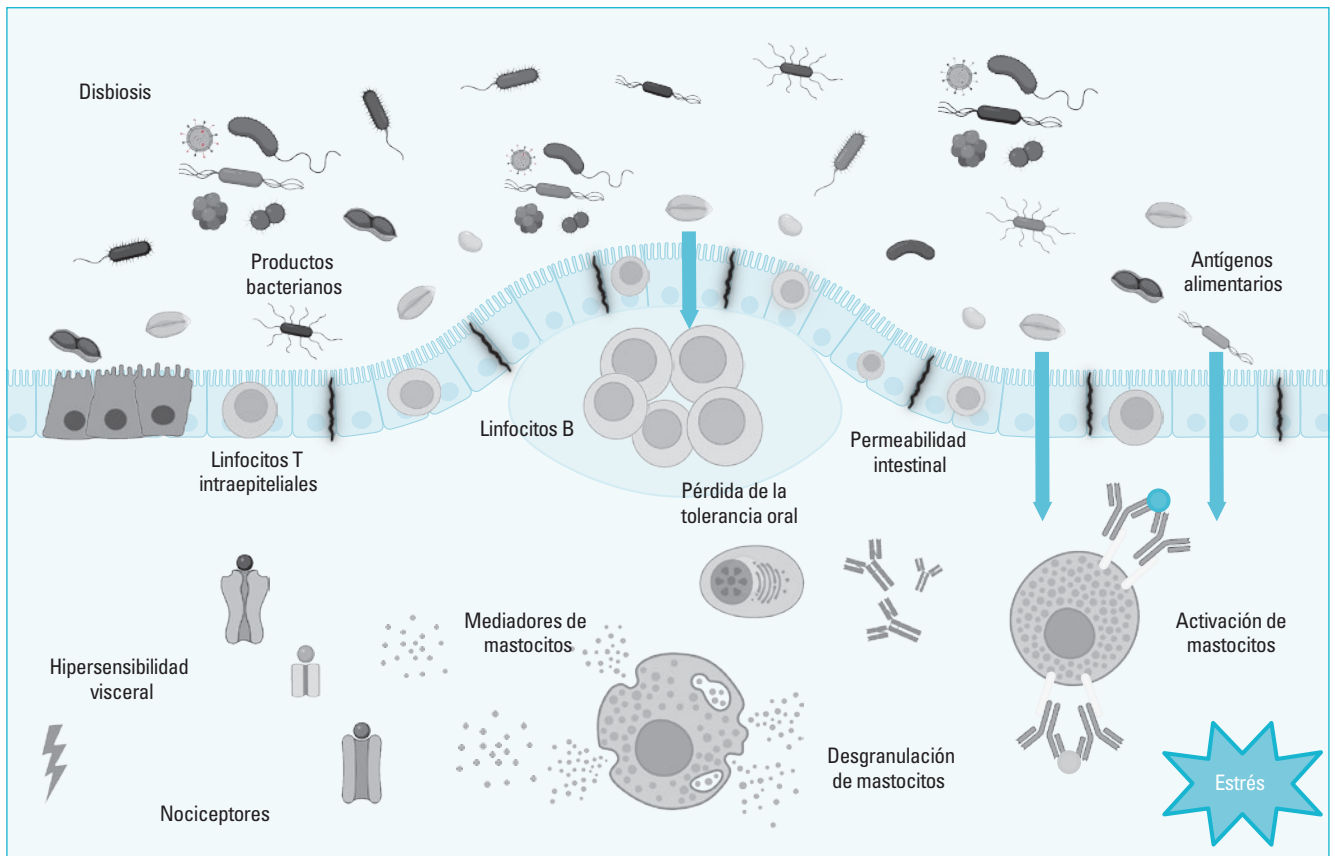
Si bien cada vez se acumula más evidencia acerca del papel que juega la activación inmunitaria en la fisiopatología del SII, estamos lejos de entender por completo cuál o cuáles son los mecanismos que desencadenan y mantienen esta respuesta (Fig. 1)<sup>3</sup>. Se han propuesto los mecanismos que se explican a continuación.

## Dieta y pérdida de la tolerancia oral

Más del 80% de los pacientes con SII reportan síntomas abdominales después del consumo de ciertos tipos de alimentos<sup>1</sup>. La relación entre algunos alimentos y la generación de síntomas en el SII está bien establecida, sobre todo por la fermentación y los efectos osmóticos de sustancias como los FODMAP (*Fermentable Oligosaccharides Disaccharides Monosaccharides and Polyols*)<sup>1</sup>; sin embargo, parece que no son los únicos mecanismos, ya que evidencia reciente ha demostrado que ciertos antígenos alimentarios pueden desencadenar reacciones inmunomediadas a nivel local en algunos pacientes con SII<sup>3</sup>.

El tracto gastrointestinal está constantemente expuesto a una gran variedad de antígenos, es por esto que el sistema inmunitario intestinal debe mantener un equilibrio entre la respuesta contra patógenos y la tolerancia a antígenos inocuos<sup>3</sup>. Mediante un proceso denominado tolerancia oral, la barrera intestinal tiene la capacidad de inhibir la respuesta inmunitaria hacia sustancias inocuas ingeridas por vía oral como la comida<sup>3,4</sup>. La falla en el desarrollo o la pérdida de la tolerancia oral a los antígenos alimentarios lleva al desarrollo de enfermedades como las alergias alimentarias y la enfermedad celíaca<sup>3</sup>. Existe evidencia reciente que sugiere que en pacientes con SII, una falla en la tolerancia oral a nivel local (es decir, sin involucro sistémico como en las alergias alimentarias) tiene un papel en la activación inmunitaria, la hipersensibilidad visceral y el desarrollo de síntomas en estos pacientes<sup>3</sup>.

En un estudio reciente se observó que la inyección dentro de la mucosa rectosigmoidea de antígenos alimentarios como soya, trigo, gluten y leche desencadenó edema en la mucosa de forma inmediata en pacientes con SII, no así en controles sanos; así mismo, se evidenció en estos pacientes una mayor actividad de la tripsina como marcador de la desgranulación de mastocitos<sup>8</sup>. Finalmente, se observó que los pacientes con SII tienen más mastocitos cerca de las fibras nerviosas y que esta distancia se correlaciona inversamente con la gravedad del dolor abdominal<sup>8</sup>. A pesar de estos avances, aún no quedan claros los mecanismos implicados en la pérdida local de tolerancia a los antígenos alimentarios en el SII.



**Figura 1.** Mecanismos potenciales de la activación inmunitaria en el síndrome de intestino irritable. Dentro de los mecanismos que se han propuesto se encuentran la pérdida de la tolerancia oral, la disbiosis, el aumento de la permeabilidad intestinal y el estrés.

## Microbiota y disbiosis

La disbiosis es uno de los mecanismos fisiopatológicos que más se han estudiado en el SII<sup>1</sup>. Si bien algunos estudios han encontrado diferencias en la composición de la microbiota en pacientes con SII en comparación con controles sanos, otros estudios no han podido replicar estos hallazgos<sup>3</sup>.

La microbiota y el sistema inmunitario intestinal mantienen una constante comunicación bidireccional; por lo tanto, pudiera ser que, al menos en un subgrupo de pacientes con SII, algunos productos bacterianos (flagelina, lipopolisacáridos) o sus metabolitos (serotonina, triptamina, histamina) contribuyan en la activación inmunitaria y la generación de síntomas<sup>3,4,9</sup>.

Por ejemplo, algunas bacterias del microbioma tienen la capacidad de producir histamina. Como se ha mencionado, la histamina se asocia con hipersensibilidad visceral, permeabilidad intestinal y dismotilidad<sup>4</sup>. En algunos estudios de metabolómica se han observado diferencias en los niveles de histamina en orina en pacientes con SII comparados con controles sanos, así como una correlación de estos con los síntomas<sup>4</sup>. Así mismo, en un estudio traslacional posterior se observó que al colonizar a ratones libres de gérmenes

con microbiota fecal de pacientes con SII y altos niveles de histamina en orina, estos desarrollaron hipersensibilidad visceral<sup>3,4</sup>. Por último, en un ensayo clínico que incluyó 37 pacientes con SII (todos los subtipos), en el que se comparó una dieta alta contra una dieta baja en FODMAP, se observó que después de tres semanas los pacientes con una dieta baja en FODMAP presentaban niveles significativamente menores de histamina en orina, así como disminución en los síntomas<sup>3,4</sup>. Otro de los metabolitos bacterianos de los que se tiene evidencia es la triptamina, la cual se sabe que tiene la capacidad de estimular la secreción de la mucosa colónica y acortar el tiempo de tránsito intestinal<sup>4</sup>. En un estudio se observó que los pacientes con SII-D presentaban niveles más elevados de triptamina<sup>4</sup>. Estos hallazgos sugieren que niveles más altos de compuestos relacionados con la microbiota podrían desencadenar una mayor secreción y activación inmunitaria en un subgrupo de pacientes con SII<sup>4</sup>.

En cuanto al papel de algunos productos bacterianos, un estudio demostró niveles de lipopolisacáridos fecales (LPS) mayores en pacientes con SII en comparación con controles sanos<sup>3</sup>. Así mismo, una dieta baja en FODMAP llevó a una reducción de estos niveles y a una mejoría de los síntomas<sup>3</sup>. Por otro lado, en un estudio en ratones se observó que los

LPS inducen activación de mastocitos, daño en la barrera intestinal e hipersensibilidad visceral<sup>3</sup>.

Hasta el momento, con la evidencia disponible no está claro si la disbiosis es causa o consecuencia en el SII. Se requieren estudios dirigidos a demostrar la causalidad entre cambios específicos de la microbiota y el desarrollo de síntomas en pacientes con SII.

## Permeabilidad intestinal

La barrera intestinal tiene la capacidad de proteger al organismo de sustancias potencialmente nocivas y al mismo tiempo permitir la absorción de nutrientes y la tolerancia oral<sup>2</sup>. La alteración de esta barrera ha sido descrita en múltiples trastornos gastrointestinales. Existe evidencia de alteraciones en la permeabilidad mucosa en el intestino delgado y el colon de pacientes con SII, especialmente en el SII-D y postinfeccioso<sup>4</sup>. Se cree que este aumento en la permeabilidad de la barrera intestinal permite la penetración de antígenos a la lámina propia, lo que secundariamente desencadena una respuesta inmunitaria<sup>3</sup>. Esto se ha corroborado en algunos estudios en los que se observó que las biopsias rectales de pacientes con SII y permeabilidad intestinal aumentada presentaban recuentos más elevados de mastocitos, células enteroendocrinas y células T, en comparación con los controles y que estos se correlacionaron con la presencia de dolor abdominal<sup>3</sup>.

Los mecanismos mediante los cuales se altera la estructura y función de la barrera aún no están claros; se cree que sustancias como proteasas, productos microbianos, alimentos y ácidos biliares pudieran jugar un papel<sup>4</sup>. En cuanto a las proteasas, se han observado niveles elevados de serina y cisteína proteasas en heces, así como una mayor expresión de tripsina 3 en el epitelio intestinal, en pacientes con SII<sup>3</sup>. Por otro lado, la tripsina liberada por mastocitos activados puede aumentar la permeabilidad intestinal al degradar las uniones estrechas<sup>3</sup>.

Nuevamente, al igual que en la disbiosis, esta relación pudiera ser inversa, es decir, que la permeabilidad intestinal fuera la consecuencia más que la causa de la activación inmunitaria.

## Estrés y comorbilidad psicológica

La prevalencia de comorbilidades psicológicas como estrés, ansiedad y depresión es alta en pacientes con SII<sup>1</sup>. El estrés puede afectar la barrera intestinal mediante un mecanismo dependiente de los mastocitos<sup>4</sup>. Estas células presentan receptores de hormona liberadora de corticotropina (CRH)<sup>4</sup>. Se sabe que el estrés, por medio de un aumento

en CRH proveniente del hipotálamo, los nervios periféricos y los eosinófilos, provoca la desgranulación de mastocitos en el intestino<sup>4</sup>.

## POTENCIALES CONSECUENCIAS CLÍNICAS DE LA ACTIVACIÓN INMUNITARIA

Una vez activada la respuesta inmunitaria, estas células y sus mediadores (citocinas, neurotransmisores, hormonas, proteasas, etc.) tienen la capacidad de activar y potenciar la respuesta de las fibras nerviosas aferentes de la mucosa y submucosa gastrointestinal, lo que conduce a una mayor percepción del dolor visceral y a una función motora alterada que puede contribuir al desarrollo de los síntomas del SII<sup>3</sup>.

## Hipersensibilidad visceral

La hipersensibilidad visceral se refiere a la señalización alterada del dolor visceral en respuesta a un estímulo químico o mecánico<sup>3</sup>. En 1973 se describió por primera vez que los pacientes con SII presentaban un menor umbral para el dolor visceral tras la distensión de un balón en el recto; este hallazgo se ha repetido en estudios posteriores en los que se ha reportado hasta en el 60% de los pacientes<sup>3</sup>.

El dolor visceral es detectado por nociceptores (neuronas que detectan estímulos térmicos, mecánicos o químicos dañinos), cuyas terminales cuentan con receptores y canales iónicos pronociceptivos (canales iónicos sensibles al ácido, canales iónicos dependientes de voltaje, receptores acoplados a proteína G, canales de potencial receptor transitorio [TRP] TRPA y TRPV, receptores purinérgicos PAR1-2, receptores histaminérgicos) y antinociceptivos (receptores opioides  $\delta$ ,  $\kappa$ ,  $\mu$ ,  $\zeta$  y receptores cannabinoides)<sup>3,4</sup>. La actividad de los nociceptores depende del equilibrio entre las señales excitatorias e inhibitorias; por lo tanto, la hipersensibilidad visceral puede deberse a un aumento en los mediadores pronociceptivos, disminución en los mediadores antinociceptivos o a una regulación positiva o sensibilización de los receptores pronociceptivos<sup>3,4</sup>.

El aumento en la liberación de mediadores excitadores cerca de los nociceptores parece contribuir al aumento de la señalización del dolor y la hipersensibilidad visceral en el SII<sup>3</sup>. La fuente más probable de estos mediadores nociceptivos en el microambiente intestinal es el sistema inmunitario de las mucosas<sup>4</sup>. Se han demostrado niveles elevados de mediadores pronociceptivos (histamina, tripsina, tripsina-3, serotonina) en el sobrenadante de biopsias de pacientes con SII; así mismo, se ha visto que la administración de este sobrenadante en el colon de ratones ocasiona un aumento de las

respuestas nociceptivas, las cuales se inhiben al antagonizar los receptores de histamina 1 (H1)<sup>3</sup>. Este efecto también se ha observado en biopsias de colon de humanos; tras la administración del sobrenadante de biopsias de SII (SII-D y SII-C) se observó un aumento en las descargas de las neuronas de la submucosa, las cuales se correlacionaron con los niveles de serotonina, histamina y triptasa, y fueron inhibidas con antagonistas del receptor de histamina (H1-H3), antagonista del receptor 5-HT3 e inhibición de la proteasa<sup>3,4</sup>.

También existe evidencia de que la sensibilización de los nociceptores de la pared intestinal juega un papel en la hipersensibilidad visceral de los pacientes con SII<sup>3</sup>. Se ha observado que en pacientes con SII e hipersensibilidad rectal (determinada con distensión rectal) presentan aumento del dolor durante la aplicación rectal de capsaicina (agonista TRPV1) en comparación con pacientes sin hipersensibilidad o sanos<sup>3</sup>. Así mismo, se ha demostrado que neuronas submucosas en biopsias rectales de pacientes con SII responden más a los agonistas de TRPV1, TRPA1 y TRPV4 en comparación con controles sanos<sup>3,4</sup>.

Además de actuar directamente como excitadores de los nociceptores, algunos de los mediadores de mastocitos, como histamina, serotonina y proteasas, ocasionan sensibilización de los nociceptores<sup>3,4</sup>. Se ha observado que la incubación de neuronas aferentes con histamina o sobrenadantes de biopsias rectales de pacientes con SII sensibiliza los canales TRPV1, TRPA1 y TRPV4<sup>3,4</sup>. Así mismo, la histamina y la serotonina aumentan la expresión de TRPV4 y su translocación a la membrana en los nociceptores<sup>4</sup>. Finalmente, proteasas en la mucosa de pacientes con SII pueden conducir a hiperexcitabilidad mediante la sensibilización de TRPA1 y TRPV4<sup>4</sup>.

## IMPLICACIONES EN EL TRATAMIENTO

Actualmente los tratamientos disponibles para el SII tienen una respuesta terapéutica poco satisfactoria<sup>10</sup>. El aumento en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos en el SII, incluida la activación inmunitaria, puede expandir la posibilidad de tratamientos dirigidos a estos y no simplemente al control de síntomas<sup>10</sup>. Se han explorado algunos tratamientos dirigidos a modular la respuesta inmunitaria.

### Esteroides

Se ha explorado el tratamiento con esteroides sistémicos en el SII. En un ensayo clínico que incluyó a 29 pacientes con SII postinfeccioso se evaluó el tratamiento con 30 mg de prednisolona durante tres semanas. Si bien el tratamiento con prednisolona redujo el recuento de células T de la lámina

propia en comparación con placebo, este cambio no se asoció con una mejoría en el dolor abdominal, la diarrea, la frecuencia de las evacuaciones o la urgencia en comparación con el placebo<sup>3,4</sup>.

### Mesalazina

Algunos estudios han evaluado el papel de la mesalazina en el SII, incluidos un par de ensayos clínicos multicéntricos. En uno de los estudios, que incluyó a 136 pacientes con SII-D, se evaluó el efecto del tratamiento con 2 g de mesalazina cada 12 horas durante 12 semanas<sup>3</sup>. En un segundo estudio, que incluyó 185 pacientes con SII-D, SII-C y SII-M, se evaluó el tratamiento con 800 mg de mesalazina 3 veces al día durante 12 semanas<sup>3</sup>. En ninguno de estos estudios se logró demostrar un beneficio clínico del tratamiento con mesalazina comparado con placebo<sup>3</sup>.

### Estabilizadores de mastocitos

Tomando en cuenta el papel que juegan los mastocitos en la fisiopatología del SII, el uso de fármacos dirigidos a la estabilización de estos podría representar una estrategia terapéutica efectiva en pacientes con SII.

### Cromoglicato de sodio

En un estudio que incluyó a 43 pacientes con SII-D se evaluó el tratamiento con 600 mg al día de cromoglicato de sodio durante seis meses, se observó una mejoría significativa en el dolor abdominal y la consistencia de las evacuaciones, lo cual estuvo asociado con una reducción de los signos de activación de los mastocitos<sup>3,4</sup>.

### Ketotifeno

El tratamiento con ketotifeno también ha sido evaluado con resultados positivos. En un estudio que incluyó a 60 pacientes con SII (SII-D, SII-C, SII-M), el tratamiento con ketotifeno durante ocho semanas aumentó el umbral del dolor para la sensibilidad rectal, disminuyó el dolor abdominal, la distensión, las flatulencias, la diarrea y la sensación de evacuación incompleta en pacientes con SII e hipersensibilidad visceral en comparación con el placebo; sin embargo no se observó una disminución en el número de mastocitos ni sus mediadores en biopsias rectales<sup>3,4</sup>. En un estudio más reciente que incluyó a 105 pacientes con SII-D, el tratamiento con ketotifeno durante ocho semanas se asoció con

una mejoría de los síntomas y la hipersensibilidad visceral, así como una reducción en el número y actividad de mastocitos en el íleon terminal<sup>3,4</sup>.

## Antagonistas de receptores

Otra estrategia potencial para tratar la hipersensibilidad visceral en el SII es mediante el bloqueo de los mediadores derivados de mastocitos como serotonina, histamina o proteasas.

En estudios preclínicos se ha observado que el bloqueo del receptor de histamina H1 impide la excitación neuronal por el sobrenadante de biopsias de pacientes con SII<sup>3,4</sup>. Con base en estos resultados, un estudio piloto, que incluyó a 55 pacientes, evaluó la eficacia del tratamiento con 20 mg de ebastina durante 12 semanas en pacientes con SII (todos los subtipos)<sup>3,4</sup>. En este estudio se observó que el tratamiento con ebastina se asoció a una reducción de la hipersensibilidad visceral, un mayor alivio de los síntomas y una reducción de las puntuaciones de dolor abdominal, en comparación con placebo<sup>3,4</sup>.

Los inhibidores de la proteasa han demostrado ser eficaces en modelos preclínicos de hipersensibilidad visceral, sin embargo, hasta la fecha, no existen estudios clínicos en pacientes con SII<sup>4</sup>.

## CONCLUSIONES

Conforme ha surgido la evidencia, el SII ha dejado de ser considerado como un trastorno funcional digestivo para ser reconocido como un trastorno de la interacción intestino-cerebro con múltiples mecanismos fisiopatológicos complejos.

Si bien cada vez se acumula más evidencia acerca de la presencia de activación inmunitaria e inflamación de bajo grado en un subgrupo de pacientes con SII, así como su interacción con el sistema nervioso y el desarrollo de hipersensibilidad visceral, todavía falta mucho por entender acerca de cuáles son los mecanismos que inician y mantienen esta respuesta inmunitaria. A la fecha no existe un biomarcador único que nos ayude a identificar en qué pacientes se encuentra presente este mecanismo fisiopatológico. Es indispensable alcanzar una mayor comprensión de estos factores con el fin de ampliar las posibilidades terapéuticas, hasta hoy limitadas, para los pacientes con SII y así aliviar la carga de esta enfermedad altamente prevalente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M, Camilleri M. Irritable bowel syndrome. *Lancet*. 2020;396(10263):1675-88.
2. Yoo BB, Mazmanian SK. The enteric network: Interactions between the immune and nervous systems of the gut. *Immunity*. 2017;46(6):910-26.
3. Aguilera-Lizarraga J, Hussein H, Boeckxstaens GE. Immune activation in irritable bowel syndrome: what is the evidence? *Nat Rev Immunol*. 2022;22(11):674-86.
4. Burns G, Carroll G, Mathe A, Horvat J, Foster P, Walker MM, et al. Evidence for local and systemic immune activation in functional dyspepsia and the irritable bowel syndrome: A systematic review. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(3):429-36.
5. Bashashati M, Moossavi S, Cremon C, Barbaro MR, Moraveji S, Talmon G, et al. Colonic immune cells in irritable bowel syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil*. 2018;30(1).
6. Vanuytsel T, Bercik P, Boeckxstaens G. Understanding neuroimmune interactions in disorders of gut-brain interaction: from functional to immune-mediated disorders. *Gut*. 2023;72(4):787-98.
7. Wouters MM, Vicario M, Santos J. The role of mast cells in functional GI disorders. *Gut*. 2016;65(1):155-68.
8. Aguilera-Lizarraga J, Florens MV, Viola MF, Jain P, Decraecker L, Appeltans I, et al. Local immune response to food antigens drives meal-induced abdominal pain. *Nature*. 2021;590(7844):151-6.
9. Lazaridis N, Germanidis G. Current insights into the innate immune system dysfunction in irritable bowel syndrome. *Ann Gastroenterol*. 2018;31(2):171-87.
10. Camilleri M, Boeckxstaens G. Irritable bowel syndrome: treatment based on pathophysiology and biomarkers. *Gut*. 2023;72(3):590-9.

## Colitis inducida por inhibidores del punto de control inmunitario

Emilio Conde Flores, Fidel David Huitzil Meléndez y Mónica Isabel Meneses Medina

### INTRODUCCIÓN

A partir del descubrimiento de las proteínas de muerte celular programada (PD-1) en linfocitos T activados en el año de 1992, y de la denominada antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos (CTLA-4, *cytotoxic T lymphocyte-associated antigen*) en el año de 1996, ambas involucradas en la inhibición del sistema inmunitario antitumoral, fue posible el desarrollo y surgimiento de los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) para el tratamiento del cáncer, también conocidos como inmunoterapia<sup>1</sup>. Su efecto está mediado por el aumento de las capacidades antitumorales de las células T, reemplazando la citotoxicidad directa contra el tumor<sup>2</sup>. En la actualidad, existen siete fármacos ICI aprobados que se dirigen a tres diferentes dianas de control, incluida la CTLA-4 (ipilimumab y tremelimumab), el receptor PD-1 (pembrolizumab y nivolumab) y el ligando de PD-1 (PD-L1) (atezolizumab, avelumab y durvalumab). Estos fármacos se utilizan para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer, como cáncer de pulmón, melanoma maligno, cáncer del tracto urinario y cáncer del tracto digestivo, entre otros<sup>1</sup>.

A pesar de la mejoría en los desenlaces oncológicos de algunos pacientes con el uso de la inmunoterapia, la activación del sistema inmunitario no es inocua y existen efectos secundarios no deseados denominados toxicidades inmunomediadas (irAE), que son secundarias al aumento global no regulado de las respuestas celulares mediadas por células T<sup>3</sup>. Las irAE pueden afectar a casi todos los órganos del cuerpo, variando en severidad y en el momento de aparición. Las irAE más comunes incluyen las cutáneas, las gastrointestinales, las endocrinológicas, renales y cardíacas, entre otras<sup>4,5</sup>. Los irAE pueden ser más o menos frecuentes de acuerdo con el grupo de fármacos de inmunoterapia que se utilicen, los inhibidores de CTLA-4 se asocian con más diarrea (36-54%), colitis (9%) e hipofisitis (4%); mientras que los inhibidores de PD-1 y PD-L1 se asocian con mayor frecuencia a tiroiditis (8%) y neumonitis (4%)<sup>6</sup>.

Las irAE pueden surgir en las semanas o meses posteriores al inicio de la inmunoterapia, con una mediana de tiempo a su aparición de 40 días. Sin embargo, también pueden presentarse desde el inicio del tratamiento («eventos agudos»), después de haber finalizado el tratamiento («eventos retrasados»), o bien de forma persistente por más de 12 semanas después de la interrupción del tratamiento («eventos crónicos») <sup>7</sup>.

Las irAE cutáneas y gastrointestinales representan las principales causas de interrupción de los ICI, que puede ser necesaria hasta en el 50% de los pacientes<sup>6</sup>. Entre las irAE gastrointestinales, por orden de frecuencia las más comunes son las que afectan al colon e intestino delgado, al hígado y al páncreas. No obstante, los síntomas iniciales pueden ser inespecíficos y confundirse fácilmente con síntomas derivados de la enfermedad de base, toxicidades de otros tratamientos oncológicos, enfermedades concomitantes o infecciones<sup>8</sup>. La colitis inmunomediada se puede reconocer típicamente como un tipo común de enfermedad intestinal que potencialmente puede conducir a desenlaces graves como perforación intestinal, ileo, distensión colónica, megacolon tóxico y muerte<sup>9</sup>.

### DEFINICIÓN DE COLITIS ASOCIADA A INMUNOTERAPIA

La Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) define a la colitis inmunomediada de acuerdo con síntomas de presentación clínica. Se define colitis como la presencia de dolor abdominal, sangrado rectal y presencia de moco en las heces con evidencia clínica o radiológica objetiva de inflamación enterocolónica<sup>4,9</sup>. Además, la colitis puede acompañarse de diarrea, y la diarrea puede presentarse sin colitis. Se define diarrea como  $\geq 3$  evacuaciones diarreicas al día. Tanto colitis como diarrea se deben graduar en gravedad de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE), presentados en la tabla 1<sup>10</sup>. En el diagnóstico y tratamiento de la colitis inmunomediada

**Tabla 1. Clasificación de la colitis según los criterios de terminología común para eventos adversos**

| Grado | Colitis                                                     | Diarrea                                                                            |
|-------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Asintomático                                                | < 4 evacuaciones/día o sobre el basal                                              |
| 2     | Dolor abdominal, mucosidad o sangre en el taburete          | Entre 4 y 6 evacuaciones/día                                                       |
| 3     | Dolor abdominal intenso, signos de irritación peritoneal    | ≥ 7 evacuaciones día, incontinencia, interfieren con actividades de la vida diaria |
| 4     | Perforación, isquemia, necrosis, sangrado, megacolon tóxico | Consecuencias que ponen en peligro la vida (colapso hemodinámico)                  |
| 5     | Muerte                                                      | Muerte                                                                             |

es de suma importancia la colaboración continua entre las especialidades de oncología, gastroenterología y endoscopia. La definición oncológica de colitis se basa en síntomas clínicos que no necesariamente reflejan la inflamación colónica, por lo cual debe ser confirmada endoscópicamente con la presencia de ulceraciones colónicas, o con la demostración de leucocitos fecales, elevación de lactoferrina o calprotectina<sup>9</sup>.

## INCIDENCIA

La incidencia de la colitis asociada a ICI en pacientes que recibieron inmunoterapia con un inhibidor de PD-1 o PD-L1 es del 0.7 al 1.6%, del 5.7 al 9.1% en aquellos que recibieron inhibidores de CTLA-4, y de un 13.6% para la terapia combinada. Por otro lado, la incidencia de diarrea de cualquier grado para los pacientes tratados con agentes anti-PD-1 es del 12.1 al 13.7%, con anti-CTLA-4 del 30.2 al 35.4%, y del 9.4 al 10.6% en los que recibieron terapia combinada. Se ha observado también que la incidencia de diarrea y de colitis con ipilimumab (anti-CTLA-4) es dependiente de la dosis: 10 y 5% respectivamente a una dosis de 10 mg/kg vs. 6 y 2% a 3 mg/kg, respectivamente. Esto no se ha observado con nivolumab ni con pembrolizumab (ambos anti-PD-1)<sup>10</sup>.

En un metaanálisis se encontró que la incidencia de colitis de cualquier grado con ipilimumab fue del 9.1%, y para los grados 3 o 4 del 6.8%; mientras que para nivolumab y pembrolizumab la incidencia de colitis de cualquier grado fue de un 1.4%, y para los grados 3 o 4 de un 0.3%. Por otra parte, con atezolizumab se ha reportado una incidencia del 1% para colitis de cualquier grado, y del 0.6% para los grados 3 o 4. Finalmente, las tasas de incidencia más altas se presentan con la terapia combinada de ipilimumab más nivolumab, con colitis de cualquier grado en el 13.6%, y del 9.4% para los grados 3 y 4<sup>8</sup>.

Los pacientes con melanoma que reciben agentes anti-PD-1 parecen tener mayor riesgo de colitis comparados con pacientes con cáncer de pulmón que reciben los mismos medicamentos (*odds ratio* [OR]: 4.2, IC95%: 1.3-14).

También se ha observado que los pacientes con tumores en etapa clínica IV presentan menor incidencia de diarrea y colitis comparado con tumores en etapa clínica III (35.3 vs. 72%,  $p = 0.001$ ), sin que se conozca la causa<sup>11</sup>.

## FISIOPATOGENIA

El mecanismo por el cual los ICI desencadenan toxicidades relacionadas con el sistema inmunitario se debe principalmente a la reacción inflamatoria producida por las respuestas del sistema inmunitario contra órganos y tejidos específicos<sup>12</sup>. Para explicar lo anterior se han propuesto cuatro hipótesis sobre los mecanismos de los eventos adversos: a) los ICI inducen infiltración de células T y daño tisular mediado por complemento al unirse de forma directa a CTLA-4 expresado en tejidos normales; b) los ICI promueven el reconocimiento o la unión de linfocitos T al mismo antígeno tumoral o antígenos tisulares análogos expresados en tejidos diana; c) los ICI aumentan los niveles de citocinas dentro de los tejidos afectados, promoviendo la infiltración de moléculas inflamatorias en tejidos no diana, y d) los ICI aumentan el nivel de autoanticuerpos contra órganos diana o promueven la formación de anticuerpos *de novo*<sup>13</sup>. Se ha observado en ratones *knock-out* a CTLA-4 infiltración difusa de células inmunitarias en múltiples órganos y enterocolitis fatal debido a la proliferación de células T<sup>10</sup>. En conclusión, la eliminación de la protección mediada por CTLA-4 por los ICI de la autoinmunidad, la secreción de altos niveles de citocinas de células T colaboradoras CD4+, la infiltración de células TCD8+ citotóxicas y la alteración de las células T reguladoras conducen a un amplio espectro de efectos autoinmunes, en especial de la colitis<sup>10,12</sup>.

## HISTORIA NATURAL Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

La colitis asociada a inmunoterapia con anti-CTLA-4 puede presentarse entre la primera y la décima dosis de

ipilimumab, con una mediana de tiempo de cuatro semanas desde la primera infusión del medicamento; sin embargo la diarrea se puede presentar hasta dos meses después de la última dosis del fármaco. Por otro lado, la aparición de los síntomas con agentes anti-PD-1 se ha reportado desde los primeros 2-4 meses de iniciado el fármaco, y tan tarde como dos años después de la primera infusión<sup>10</sup>.

En la colitis asociada a ICI los síntomas más comunes son diarrea (92%), dolor y distensión abdominal (82%), hemoquecia o rectorragia (64%), fiebre (46%), vómito (36%) y presencia de moco en las heces. Además, los pacientes pueden presentar síntomas de inflamación gastrointestinal superior, como dispepsia, regurgitación y acidez estomacal<sup>7,10</sup>. Las toxicidades que conducen a desenlaces fatales tienden a ocurrir tempranamente en el curso de la enfermedad y evolucionan rápidamente, con una mediana de tiempo desde el inicio de la colitis hasta la muerte de 14.5 días para la terapia combinada con ICI, y de 40 días para la monoterapia<sup>11</sup>. La perforación es la complicación mortal más común en la colitis inmunomediada<sup>10</sup>. La tasa de mortalidad general asociada a la colitis inducida por ICI es del 5%. De esta tasa de muerte, el 70% se asocia al uso de inhibidor de CTLA-4, el 25.8% a agentes anti PD-1 o PD-L1, y el 14.2 % al uso de terapia combinada<sup>11</sup>.

## FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL DESARROLLO DE COLITIS INMUNOMEDIADA

### Enfermedades autoinmunes

Los pacientes con antecedente de enfermedad autoinmune se encuentran en riesgo de empeorar su enfermedad autoinmune mientras reciben inmunoterapia, aunque en su mayoría suelen ser irAE leves, manejables y que no requieren interrumpir el tratamiento<sup>12</sup>. En un estudio el 71% de los pacientes con enfermedad autoinmune preexistente presentaron irAE relacionadas con inmunoterapia: en el 47% la exacerbación fue de la enfermedad autoinmune preexistente, siendo grave en el 30% de los casos; en el 42% se desarrolló una irAE nueva y distinta a la que padecían, siendo grave en el 40%<sup>9</sup>. Otro estudio encontró que el 100% de los pacientes con enfermedad autoinmune subyacente experimentaron un brote de su enfermedad al recibir la terapia con ICI, y de estos el 41% tuvo un evento gastrointestinal después de 62 días<sup>2</sup>. Para la colitis asociada a ICI, en un grupo de 56 pacientes con trastornos autoinmunitarios concomitantes tratados con ICI, el 38% desarrollaron colitis, siendo grado 3 o 4 en el 10%<sup>7</sup>. Específicamente, el riesgo de colitis inmunomediada en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal subyacente tratados con ipilimumab (anti-CTLA-4) fue del 30% en dos series de casos<sup>10</sup>.

## Uso de medicamentos

En una serie se demostró que el uso de medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) se asoció con un mayor riesgo de colitis inmunomediada inducida por CTLA-4<sup>1</sup>.

## Microbioma intestinal

La influencia del microbioma intestinal en la respuesta de las colitis inmunomediadas está bien establecida y la evidencia sugiere que también juega un papel clave en la determinación de la aparición de cualquier irAE<sup>6</sup>. El mecanismo de la participación del microbioma en la respuesta a la inmunoterapia y el desarrollo de colitis no está claro. Chaput et al. propusieron que *Faecalibacterium prausnitzii* aumenta la proliferación de células T en la mucosa intestinal y promueve un mayor reclutamiento de células Ta4b7 y Treg dentro de los lechos intestinales y tumorales<sup>10</sup>. Por otra parte, los niveles elevados de *Bacteroides* (*B. fragilis* y *B. phylum*) parecen tener un efecto protector, lo que dificulta el efecto de bloqueo de ciertos ICI por medio de la estimulación de la diferenciación de Treg<sup>6</sup>. Un estudio prospectivo sobre colitis en pacientes tratados con ipilimumab por melanoma reveló que los pacientes resistentes a la colitis inducida por ICI tenían concentraciones más altas de bacterias *Bacteroidetes*, lo que subraya la función de los factores microbianos<sup>7</sup>.

## DIAGNÓSTICO

### Evaluación inicial

Se debe realizar una historia clínica completa con exploración física detallada, graduar la diarrea y la colitis de acuerdo con la escala de CTCAE (Tabla 1), revisar en el consumo actual de medicamentos aquellos que podrían alterar la microbiota intestinal (antibióticos, probióticos). Los exámenes de laboratorio iniciales deben incluir: biometría hemática, química sanguínea, hormona estimulante de tiroides, velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva, inmunoglobulinas, virus de inmunodeficiencia humana, anticuerpos anti-hepatitis A y B, citomegalovirus, pruebas en heces para búsqueda de *Clostridium difficile*, coprocultivos, coproparasitoscópico, elastasa fecal y lactoferrina o calprotectina<sup>10,12</sup>.

## Hallazgos endoscópicos

La endoscopia con biopsia es el estándar de oro para el diagnóstico de la colitis asociada a inmunoterapia y debe realizarse antes del inicio del tratamiento. Los hallazgos

endoscópicos pueden variar desde apariencia normal hasta edema, eritema, exudado inflamatorio, erosiones, aftas y ulceraciones<sup>7</sup>. La ulceración se encuentra hasta en el 40%, la inflamación no ulcerosa en el 42% y la ausencia de inflamación grave en el 19% de los pacientes. Se observa colitis izquierda en el 42%, colitis izquierda y derecha en el 40%, enfermedad ileocolónica en el 14% e inflamación confinada al íleon en el 2%. La distribución de la inflamación es difusa hasta en un 51%, en parches en un 42% y, con menor frecuencia, un patrón segmentario en 7%<sup>11</sup>.

## Hallazgos patológicos

Los hallazgos morfológicos de la colitis inducida por inhibidores de CTLA-4, anti-PD-1 y anti-PD-L1 son similares e incluyen la expansión de la lámina propia debido al denso infiltrado linfoplasmocitario, aumento de la linfocitosis intraepitelial, apoptosis en las criptas, aumento de neutrófilos intraepiteliales, absceso de criptas neutrofílicas y distorsión de las criptas<sup>1</sup>.

## Diagnóstico diferencial

El diagnóstico de colitis inducida por ICI es de exclusión<sup>11</sup>. Los pacientes en terapia con ICI que desarrollan diarrea deben someterse a investigaciones de referencia para excluir infecciones oportunistas, puesto que son el diagnóstico diferencial más importante<sup>2</sup>.

## Colitis infecciosa

La presentación clínica común de la colitis infecciosa es indistinguible de la colitis inducida por ICI, además, los pacientes con colitis inducida por ICI tienen mayor riesgo de colitis infecciosa<sup>2</sup>. Algunos ejemplos de colitis infecciosa son los siguientes: citomegalovirus (en cuyo caso la tinción con inmunohistoquímica puede ser muy útil cuando las inclusiones están mal formadas, son raras o están oscurecidas por la inflamación), *C. difficile* (se observan nódulos o placas de color blanco amarillento, discontinuos y elevados, apoyarse de pruebas de laboratorio para toxinas libres o *C. difficile* toxigénico en las heces para confirmar la colitis) y *Yersinia* (que requiere cultivos microbiológicos o pruebas moleculares para confirmar su diagnóstico), entre otras<sup>11</sup>.

## Colitis medicamentosa

Debido a la similitud clínica e histológica con la colitis inducida por ICI, debe considerarse en el diagnóstico

diferencial de la colitis inducida por otros fármacos. El uso de ciertos medicamentos de quimioterapia, como por ejemplo los taxanos que evitan la despolimerización, da lugar a figuras mitóticas anulares en el compartimiento proliferativo de la mucosa de todo el tracto gastrointestinal. Para distinguir este cuadro, la correlación clínica y el historial de medicación son fundamentales. De igual forma, el uso de AINE puede presentar histología superponible a la inducida por colitis asociada a inmunoterapia, así como el uso de mofetilato de mofetilo<sup>2</sup>. Todas las presentaciones histológicas asociadas con el uso AINE puede superponerse con las colitis inducidas por ICI, por lo que debe realizarse diagnóstico diferencial con la colitis inducida por AINE. El efecto adverso inducido por los ICI a menudo involucra múltiples órganos de forma simultánea, por lo que el historial de uso de AINE y la ausencia de compromiso de otros órganos son factores clave para el diagnóstico diferencial<sup>11</sup>.

## Enfermedad inflamatoria intestinal

La enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerativa (CUCI) son trastornos intestinales crónicos inmunomediados. La CUCI involucra el recto y se extiende continuamente para involucrar la mucosa colónica proximal. La EC se distingue de CUCI por la inflamación transmural omitida de cualquier parte del tubo digestivo. La presencia de apoptosis de las criptas favorece la colitis inducida por ICI, ya que es un fenómeno inusual en la EI<sup>2</sup>. Algunas colitis inducidas por ICI se asemejan a la enfermedad inflamatoria intestinal con su distribución parcheada o segmentaria, por compromiso del colon izquierdo e irregularidades en la arquitectura de criptas. El diagnóstico diferencial a nivel microscópico entre colitis inmunomediada y enfermedad inflamatoria intestinal puede ser difícil, y algunas manifestaciones son casi superponibles. En un estudio de 2018, en comparación con CUCI, la colitis asociada a ipilimumab presentó menos plasmocitosis basal (14 vs. 92%), menos distorsión en las criptas (23 vs. 75%) y más cuerpos apoptóticos (17.6 vs. 8.2%)<sup>11</sup>.

## TRATAMIENTO

El manejo óptimo de la enterocolitis inmunomediada requiere el reconocimiento temprano y el uso oportuno de agentes inmunosupresores que se eligen en función de la gravedad de la colitis<sup>12</sup>. Utilizando la graduación CTCAE, en colitis grado 1 se pueden iniciar con fármacos antidiarreicos e hidratación oral con sustitución electrolítica<sup>1</sup>. En caso de síntomas de grado  $\geq 2$ , es fundamental suspender el tratamiento con ICI y la terapia con corticosteroides orales es obligatoria. En caso de fracaso se considera metilprednisolona

**Tabla 2. Recomendaciones internacionales para el manejo de la colitis asociada a inmunoterapia****Colitis grado 1**

¿Cuál es el manejo inicial?

- Continuar ICI y vigilancia estrecha entre 24-48 horas (SITC, ESMO)
- Continuar o suspender ICI temporalmente y reanudarlo si la toxicidad no excede grado 1 (ESMO)

¿Qué se debe realizar ante la persistencia de síntomas?

- Análisis de sangre y heces para descartar causas infecciosas (ASCO, ESMO)
- Dieta blanda durante el periodo de diarrea aguda, adecuada hidratación (SITC, ASCO)
- Evitar dieta rica en fibra y lactosa (ASCO)
- Los antidiarreicos son opcionales, solo se recomiendan si se descartó una causa infecciosa (SITC)
- Se recomienda consulta a gastroenterología si persisten los síntomas (ASCO)
- Si persiste sintomatología > 14 días: manejar con prednisona (0.5-1 mg/kg) o budesonida (9 mg al día) (ESMO)

**Colitis grado 2**

¿Cuál es el manejo inicial?

- Suspender ICI temporalmente y reanudarlo si la toxicidad no excede grado 1. Si se trata de anti-CTLA-4 suspenderlo de forma permanente (SITC, ASCO, ESMO)
- Análisis de sangre y heces para descartar causas infecciosas (ASCO, ESMO)
- Se recomienda ofrecer pruebas de marcadores inflamatorios en heces (lactoferrina y calprotectina) para descartar una diarrea funcional (ASCO, ESMO)
- Consulte a un gastroenterólogo
- Considere la realización de una radiografía abdominal para detectar signos de colitis
- Realizar endoscopia para valorar a los pacientes candidatos para manejo temprano con infliximab, no esperar resultado para iniciar tratamiento (ASCO, ESMO)

¿Cuál es el manejo según la clínica?

- Predominio de diarrea:
  - Vigilancia por 2 a 3 días (SITC)
  - Si no hay mejoría: comenzar por prednisona (1 mg/kg/día) o dosis equivalente de metilprednisona (SITC)
- Predomina el dolor abdominal y la diarrea:
  - Administrar prednisona (1 mg/kg/día) o dosis equivalente de metilprednisona de forma inmediata
  - Si no hay mejoría en 48 horas: aumentar dosis de corticosteroides a 2 mg/kg/día para prednisona
  - Si hay mejoría: reduzca gradualmente el corticosteroide durante 4 a 6 semanas (SITC, ASCO)

¿Cómo se debe evaluar la respuesta al tratamiento?

- Se recomienda usar el marcador de calprotectina para monitorizar la respuesta (ASCO)
- Se recomienda de manera opcional repetir colonoscopia en casos de grado 2 para monitorizar la actividad de la enfermedad y lograr una remisión completa en pacientes en que se planea reanudar los ICI (ASCO)

¿Cuándo reiniciar la inmunoterapia?

- Reiniciar ICI cuando los corticosteroides se encuentren a < 10 mg/día y el paciente permanezca libre de síntomas o colitis grado ≤ 1 (SITC)

¿Cómo reiniciar la inmunoterapia?

- Continuar con la monoterapia anti-PD-1, anti-PD-L1 (SITC)
- Descontinuar monoterapia con CTLA-4 (ASCO)
- Si hay combinación anti CTLA4/anti-PD-1: continuar solamente con PD-1 (SITC)

¿Qué se debe realizar ante una recidiva de la colitis inmunomediada?

- Si la colitis es grado 2: se deben suspender temporalmente los ICI (SITC)
- Si la colitis es de grado 3: se debe suspender de forma permanente los ICI e iniciar terapia IV (ICI)

**Colitis grado 3**

¿Cuál es el manejo inicial?

- Suspender la inmunoterapia de forma permanente para los agentes anti-CTLA-4 y valorar reinicio con los agentes anti-PD-1 y PD-L1 caso por caso (SITC, ASCO, ESMO)
- Considerar hospitalización (ASCO, SITC)
- Consulte a gastroenterólogo (ASCO, ESMO)
- Administrar corticosteroides:
  - Prednisona inicial de 1 a 2 mg/kg al día (ASCO)
  - Metilprednisona IV 1 a 2 mg/kg (ESMO)

¿Qué hacer si los síntomas persisten?

- Si persisten los síntomas por más de 3 días o existe un empeoramiento del cuadro clínico:
  - Iniciar corticosteroides IV (ASCO)
  - Considerar inicio de tratamiento con infliximab 5 mg/kg (descartar perforación, sepsis, tuberculosis, hepatitis, insuficiencia cardíaca congestiva NYHA III/IV) (ESMO)
- Considerar otros inmunosupresores, como: micofenolato de mofetilo (500-1,000 mg 2 veces al día) o tacrolímus (ESMO)

¿Cómo se debe valorar la evolución del cuadro clínico?

- Considere realizar colonoscopia en pacientes que han recibido inmunosupresión antes y están en riesgo de infecciones oportunistas, también antes de iniciar infliximab (ASCO, ESMO)
- Consulte al cirujano en caso de sangrado, dolor o distensión persistentes (ESMO)
- Se sugiere realizar una tomografía de abdomen y pelvis contrastada (ESMO)

**Tabla 2. Recomendaciones internacionales para el manejo de la colitis asociada a inmunoterapia (continuación)****Colitis grado 4**

¿Cuál es el manejo inicial?

- Suspender de forma permanente la inmunoterapia (SITC, ASCO)
- Hospitalización (SITC)
- Análisis de sangre y heces para descartar infecciones (SITC)
- Valorar marcadores inflamatorios, prueba de imagen, endoscopia (SITC)
- Interconsulta con un especialista de gastroenterología (SITC)
- Iniciar prednisona intravenosa (1-2 mg/kg por día) (SITC)

¿Qué hacer si el cuadro mejora?

- Si mejora para el grado 2, se deben seguir las recomendaciones para el grado (SITC)
- Una vez alcanzado un grado 1, se debe reducir gradualmente la dosis de corticosteroides durante 4 a 6 semanas (ASCO)
- Se recomienda reducir la dosis de corticosteroides de acuerdo con la gravedad clínica. Síntomas moderados de 2 a 4 semanas y síntomas severos de 4 a 8 semanas (ESMO)

¿Qué hacer si el cuadro mejora?

- Si es refractario o no mejora con corticosteroides IV, comience con prednisona 2 mg/kg por día durante 3 días (SITC)
- Considerar uso de otros agentes como infliximab (5 a 10 mg/kg) o vedolizumab, si es refractario a corticosteroides dentro de 2 a 3 días (SITC, ASCO)

ASCO: Sociedad Americana de Oncología Clínica; CTLA-4: antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos; ESMO: European Society for Medical Oncology; ICI: inhibidores de puntos de control inmune; IV: intravenoso; NYHA: New York Heart Association; PD-1: muerte programada 1; PD-L1: ligando 1 de muerte programada; SITC: Society for Immunotherapy of Cancer. Adaptada de Som et al., 2019<sup>12</sup>.

intravenosa (IV), con evaluación de la respuesta cada 3 a 5 días (<sup>7</sup>). Los corticosteroides sistémicos se inician a 1-2 mg/kg por día (prednisona o equivalente) una vez que se excluye la perforación intestinal y se descarta la infección por *C. difficile*<sup>12</sup>. Esto puede ser seguido por una disminución progresiva de corticosteroides después de dos a cinco días cuando los síntomas ya han sido controlados, en un periodo de uno a dos meses para evitar brotes. La evaluación endoscópica es la mejor herramienta para verificar e identificar el grado de inflamación de la mucosa. Los estudios han demostrado que la formación de úlceras en el colon puede indicar resistencia a los esteroides en pacientes con enterocolitis inducida por ipilimumab<sup>9</sup>.

En la tabla 2 se resumen las recomendaciones internacionales del manejo de la colitis asociada a inmunoterapia de la SITC (*Society for Immunotherapy of Cancer*), la ESMO (*European Society of Medical Oncology*) y la ASCO<sup>4,14,15</sup>.

### Manejo de colitis inmunomediada refractaria a tratamiento inmunosupresor

Se requiere tratamiento de segunda línea para pacientes que no responden a dosis altas de esteroides, pacientes que tienen síntomas recurrentes durante la reducción gradual de esteroides o después de un curso completo de esteroides<sup>7</sup>. El tratamiento de segunda línea recomendado es infliximab a 5 mg/kg intravenoso (IV), o vedolizumab a 300 mg IV, administrado generalmente en las semanas 0, 2 y 6, aunque una minoría de pacientes podrían requerir un tratamiento más prolongado. Generalmente se obtiene una respuesta rápida,

en menos de siete días, con una tasa de remisión clínica del 87% para infliximab y del 88% vedolizumab<sup>7</sup>. No existe una tercera línea de tratamiento bien establecida. Algunas opciones son el trasplante de microbiota fecal, otras terapias biológicas como anakinra (bloqueador anti-interleucina [IL] 1), tocilizumab (bloqueador de anti-IL-6), inmunoglobulina IV, rituximab (anti-CD20), ixekizumab, brodalumab, secukinumab (bloqueadores anti-IL-17), golimumab (anti-factor de necrosis tumoral alfa), natalizumab (bloqueador anti-integrina 4), ustekinumab (bloqueador de los receptores de IL-12/23), tofacitinib (inhibidor de cinasas Janus) y abatacept (inhibidor de cinasas Janus) o fotoféresis extracorpórea<sup>2,9</sup>.

### Cirugía

La colectomía de emergencia está indicada en los pacientes que desarrollan perforación colónica con o sin absceso intraabdominal, ya sea inicialmente o durante el curso del tratamiento médico. Se recomienda colectomía subtotal, ya que las lesiones colónicas en general son extensas y las resecciones colónicas segmentarias generalmente van seguidas de inflamación grave en el colon remanente durante el posquirúrgico<sup>12</sup>.

### RECURRENCIA DE COLITIS AL REINICIAR INMUNOTERAPIA

La colitis como irAE tiene mayor riesgo de recurrencia que otros irAE y se ha reportado hasta en el 37% de los pacientes, siendo mayor con el uso de anticuerpos anti-CTLA-4.

Además, se ha observado mayor gravedad en los cuadros recurrentes con requerimientos de mayor terapia inmuno-supresora, por lo que la reintroducción de la inmunoterapia una vez resuelto un evento de colitis inmunomediada debe discutirse con el paciente<sup>7,12</sup>.

## PRONÓSTICO DEL CÁNCER EN PACIENTES QUE PRESENTAN COLITIS ASOCIADA A INMUNOTERAPIA

La información actual sugiere que la presencia de cualquier irAE predice mejor respuesta y sobrevida en los pacientes. Además, se ha observado que la terapia inmuno-supresora para el tratamiento de un evento adverso inmunomediado no afecta a la sobrevida global de los pacientes<sup>12</sup>.

## CONCLUSIONES

La colitis asociada a ICI (inmunoterapia) es un evento adverso que puede ser fatal. Su frecuencia es más alta cuando se utilizan anticuerpos anti-CTLA-4 o la combinación de anticuerpos anti-CTLA-4 con anti-PD-1 o PD-L1. Debido a que el cuadro clínico inicial puede ser inespecífico, se requiere de una alta sospecha diagnóstica. La presencia de moco y sangre en heces, así como dolor abdominal, debe alertar a los médicos sobre un posible cuadro de colitis inmunomediada. La adecuada coordinación y trabajo en equipo entre las especialidades de oncología, gastroenterología y endoscopia, así como el tratamiento oportuno, son la clave para limitar su gravedad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Nishida T, Iijima H, Adachi S. Immune checkpoint inhibitor-induced diarrhea/colitis: Endoscopic and pathologic findings. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2019;10(2):17-28.
2. Portenkirchner C, Kienle P, Horisberger K. Checkpoint inhibitor-induced colitis—A clinical overview of incidence, prognostic implications and extension of current treatment options. *Pharmaceuticals*. 2021;14(4):367.
3. Khoja L, Day D, Wei-Wu Chen T, et al. Tumour- and class-specific patterns of immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors: a systematic review. *Ann Oncol*. 2017;28(10):2377-85.
4. Schneider BJ, Naidoo J, Santomasso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073-126.
5. Farha N, Alkhayat M, Lindsey A, et al. Immune checkpoint inhibitor induced colitis: A nationwide population-based study. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2022;46(1):101778.
6. Terrin M, Miglioni G, Dal Buono A, et al. Checkpoint inhibitor-induced colitis: From pathogenesis to management. *Int J Mol Sci*. 2023;24(14):11504.
7. Losurdo G, Angelillo D, Favia N, et al. Checkpoint inhibitor-induced colitis: An update. *Biomedicines*. 2023;11(5):1496.
8. Macovei Oprea A, Tulin R, Slavu I, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced gastrointestinal toxicity: The opinion of a gastroenterologist. *Cureus*. 2021;13(11):e19945.
9. Alorfi NM, Alourfi MM. Biologic therapy for refractory immune checkpoint inhibitor colitis. *Biologics*. 2022;16:119-27.
10. Bellaguarda E, Hanauer S. Checkpoint inhibitor–Induced colitis. *Am J Gastroenterol*. 2020;115(2):202-10.
11. Li H, Fu ZY, Arslan ME, et al. Differential diagnosis and management of immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review. *World J Exp Med*. 2021;11(6):79-92.
12. Som A, Mandaliya R, Alsaadi D, et al. Immune checkpoint inhibitor-induced colitis: A comprehensive review. *World J Clin Cases*. 2019;7(4):405-18.
13. Ohwada S, Ishigami K, Akutsu N, et al. Pharmacological treatments available for immune-checkpoint-inhibitor-induced colitis. *Biomedicines*. 2022;10(6):1334.
14. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(12):1217-38.
15. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002435.



## CAPÍTULO 5

# Colitis ulcerosa crónica idiopática. Nuevas alternativas de tratamiento

Christian Navarro Gerrard y Manuel Barreiro de Acosta

### INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inmuno-mediada, de etiología desconocida, con una presentación recurrente-remite, que afecta principalmente al recto y colon. En la patogénesis de esta enfermedad están involucrados múltiples factores ambientales y genéticos. La CU se ha convertido en una carga importante para los servicios de salud internacionales.

Actualmente tanto la prevalencia como la incidencia de esta enfermedad presentan un crecimiento de manera global. En los países latinoamericanos ha aumentado mucho, así en la última década México registró una prevalencia de CU de entre 26.9 y 27.7 y un aumento en la incidencia anual de 2.6 veces<sup>1</sup>.

Junto con el incremento epidemiológico de la enfermedad y los avances tecnológicos, también los tratamientos para la CU han evolucionado enormemente. En 1955 se utilizaron por primera vez los corticosteroides para el control de la CU. En la actualidad, estos medicamentos son excelentes para la inducción a la remisión de un paciente con colitis, sin embargo su mantenimiento es insostenible por sus múltiples efectos adversos graves a largo plazo. Durante años estos fármacos, junto a los aminosalicilatos y los inmunosupresores tiopurínicos, han sido el pilar del tratamiento de la CU.

A principios de este nuevo milenio se introdujo al armamento farmacológico la terapia biológica, que ya había demostrado su eficacia previamente en la enfermedad de Crohn. Estos medicamentos actúan sobre dianas moleculares específicas como son las citocinas y proteínas de adhesión celular. Al contar con mayor especificidad, estos medicamentos permiten un mantenimiento de la CU sin los devastadores efectos adversos de los corticosteroides. Con este auge terapéutico, considerando que la CU tiene una presentación remite-recurrente, se estandarizó que las metas para su tratamiento debían incluir inicialmente una inducción a la remisión de la enfermedad para

posteriormente proceder con un mantenimiento a largo plazo. La elección del esquema farmacológico para la inducción a la remisión y el mantenimiento dependerán tanto de la extensión de la CU como de su gravedad. La extensión y la gravedad de la CU puede ser medida de manera objetiva y replicable por diversos índices validados internacionalmente que utilizan criterios clínicos, analíticos, endoscópicos e histológicos<sup>2</sup>.

Para estandarizar la práctica médica internacional en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal, en 2015 se realizó un consenso internacional, STRIDE (*Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease*). Esta iniciativa publicó objetivos terapéuticos específicos para el control de la colitis. Actualmente contamos con la actualización del 2021, STRIDE II. El principio básico de este consenso es, con el tratamiento, alcanzar múltiples objetivos medibles, conocidos en inglés como *treat-to-target*. El primer objetivo cuantitativo de esta guía hace referencia a la respuesta clínica inmediata. Esta se define como una disminución de al menos el 50% de los síntomas, específicamente de sangrado transrectal y el número de deposiciones al día, en un periodo de tiempo aproximado de entre 2 y 11 semanas según el fármaco elegido. Posteriormente los objetivos enumerados en STRIDE II son la remisión clínica, la curación de la mucosa endoscópica, la normalización de la proteína C reactiva (PCR) y calprotectina fecal y, por último, la mejoría en la calidad de vida. Todos los objetivos descritos cuentan con definiciones específicas con variables cuantitativas y cualitativas que son medibles, junto con los tiempos en que se deben lograr estos objetivos según el medicamento indicado<sup>3</sup>.

Según este esquema de manejo, el tratamiento se administra de manera escalonada, iniciando el primer escalón con los 5-aminosalicilatos (5-ASA) y ante su fracaso o intolerancia, se progresa a los siguientes escalones farmacológicos en apego al abordaje escalonado conocido en inglés como *step-up-approach*. En la tabla 1 mostramos de manera resumida los fármacos utilizados en la CU<sup>2</sup>.

**Tabla 1. Medicamentos disponibles y aprobados para el tratamiento de la colitis ulcerosa**

|                    |                                                                                                                                                                  |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5-aminosalicilatos | Mesalazina (presentación oral y rectal)                                                                                                                          |
| Corticosteroides   | Budesonida y budesonida MMX<br>Prednisona<br>Hidrocortisona<br>Metilprednisolona                                                                                 |
| Inmunosupresores   | Azatioprina<br>Mercaptopurina<br>Ciclosporina<br>Tacrolímus                                                                                                      |
| Biológicos         | Adalimumab (anti-TNF)<br>Golimumab (anti-TNF)<br>Infliximab (anti-TNF)<br>Vedolizumab (anti- $\alpha 4/\beta 7$ -integrina)<br>Ustekinumab (anti-IL-12/IL-23p40) |
| Inhibidores de JAK | Tofacitinib (JAK1-3)                                                                                                                                             |

IL: interleucina; JAK: cinasas Janus; TNF: factor de necrosis tumoral.

## INDUCCIÓN A LA REMISIÓN

### Brote leve a moderado convencional

Ante cualquier brote de CU clasificada como leve a moderado, el tratamiento inicial indicado involucra a los salicilatos orales. Estos medicamentos cuentan con indicación tanto para la inducción a la remisión como para el mantenimiento, ya que son el primer escalón terapéutico en el *step-up-approach*. La vía de administración dependerá de la extensión de la enfermedad. En proctitis se pueden administrar supositorios de mesalazina como monoterapia, sin embargo, cuando la enfermedad se extiende más allá del recto, se requerirá iniciar tratamiento dual con mesalazina oral y tópica. La dosis mínima de la mesalazina oral es de 2 g al día, aunque para el brote se prefieren dosis más elevadas. La dosis tópica mínima es de 1 g al día. La mesalazina tópica cuenta con tres presentaciones y cada una está indicada según la extensión: supositorios para la proctitis, espuma en colitis izquierda y enemas para colitis extensa<sup>4</sup>.

### Brote moderado a grave convencional

Tradicionalmente, ante el fracaso o intolerancia de los aminosalicilatos, el segundo escalón de tratamiento incluía a los corticosteroides vía oral (VO), que pueden ser sistémicos o de acción tópica. Las indicaciones para el uso de los corticosteroides orales en la inducción a la remisión de CU son: enfermedad moderada a severa (sin importar haber o no iniciado con aminosalicilatos), sangrado transrectal durante dos semanas, síntomas abdominales durante seis semanas,

ambos que persistan a pesar del adecuado apego y dosis correctas de aminosalicilatos<sup>5</sup>.

Anteriormente el umbral para el uso de corticosteroides sistémicos era muy bajo, sin embargo actualmente, y como nueva alternativa de abordaje terapéutico, contamos con los corticosteroides de acción tópica, cada vez más empleados. Lo más atractivo de estos medicamentos son su eficacia y perfil de seguridad. Para la inducción a la remisión se puede indicar beclometasona a dosis de 5 mg al día o budesonida MMX a dosis de 9 mg al día. Su respuesta clínica debe ser valorada posterior a 3-4 semanas de su inicio y su uso no debe prolongarse más de tres meses. Múltiples estudios con evidencia de calidad moderada a alta han concluido que los corticosteroides tópicos generan una mejoría clínica y endoscópica importante, sin embargo no existen estudios comparativos directos de estos corticosteroides con los sistémicos convencionales<sup>5</sup>.

En caso de presentar fallo al corticosteroide tópico, como tercer escalón de tratamiento se puede iniciar el corticosteroide sistémico. Existen múltiples presentaciones, como la prednisona, la hidrocortisona, el deflazacort y la metilprednisolona. Estos medicamentos deben ser pautados a una dosis equivalente a 1 mg/kg/día de prednisona durante máximo de 2-3 meses, en un régimen descendente (disminuyendo entre 5-10 mg cada semana). El uso de corticosteroides sistémicos siempre requiere tratamiento concomitante con calcio VO<sup>4,5</sup>.

Una vez administrado el corticosteroide debemos diferenciar y catalogar a los pacientes que son corticodependientes y corticorretractarios, ya que el paso que seguir dependerá de esta clasificación.

### Brote moderado a grave corticodependiente

El paciente corticodependiente es aquel que presenta una imposibilidad de disminuir la dosis de corticosteroides por debajo de 10 mg/día de prednisona o su equivalente, luego de tres meses del inicio del tratamiento corticosteroideo o la recidiva clínica dentro de los primeros tres meses de haber suspendido los corticosteroides<sup>4</sup>.

El paciente corticodependiente representa 1/3 parte de los pacientes con CU y en el momento de su diagnóstico se encontrará en el 3.º o 4.º escalón de tratamiento. Es en este punto cuando podrá decidirse si el siguiente fármaco para la inducción a la remisión será un anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) (infliximab, adalimumab, golimumab), como monoterapia o en terapia combinada con azatioprina, o si se iniciará otras terapias biológicas, como vedolizumab, ustekinumab o pequeñas moléculas como tofacitinib<sup>5</sup>.

Clásicamente en los pacientes corticodependientes la primera opción de tratamiento biológico ha sido emplear un fármaco anti-TNF. Para la inducción a la remisión, el infliximab se pautaba a dosis de 5 mg/kg intravenoso (IV) en las semanas 0, 2 y 6 y se podía administrar en monoterapia o preferentemente en terapia combo con azatioprina. La terapia en combo mostró lograr una remisión libre de esteroides en pacientes no previamente tratados con biológicos o naïfs en hasta el 40%, comparado contra el 22% que iniciaron infliximab en monoterapia en el estudio de UC SUCCESS. Antes de iniciar la azatioprina se debe considerar el perfil de seguridad de las tiopurinas y si existe alguna contraindicación para su administración<sup>5</sup>.

Una nueva alternativa para el tratamiento de la CU es el vedolizumab. Esta molécula antiadhesión, cuyo mecanismo de acción sobre la  $\alpha 4/\beta 7$  integrina impide la migración leucocitaria hacia la mucosa intestinal, cuenta con un excelente perfil de seguridad, ya que actúa selectivamente sobre el epitelio intestinal. La dosis aprobada para la inducción a la remisión es de 300 mg IV en las semanas 0, 2 y 6<sup>6,7</sup>.

El estudio VARSITY, publicado en 2019, revolucionó múltiples conceptos del vedolizumab en CU. El análisis cara a cara de esta antiintegrina con adalimumab concluyó su efectividad, seguridad y superioridad en lograr la remisión clínica y endoscópica en pacientes naïfs a terapia biológica. Enfatizaron que esta superioridad se pierde en pacientes que previamente recibieron tratamiento biológico. Múltiples análisis *post hoc* reafirmaron estas conclusiones de superioridad únicamente como primera línea de tratamiento. Estos resultados desencadenaron la posterior emisión de una recomendación, con buena calidad de evidencia, acerca del sitio que ocupaba el vedolizumab en el *step-up-approach*. La molécula pasó de contar únicamente con indicación de segunda línea de terapia como agente de rescate, a poder ser considerada tratamiento de primera línea en pacientes corticodependientes. Este sitio clásicamente estaba reservado para los anti-TNF<sup>6,7</sup>.

En conclusión, el vedolizumab puede utilizarse como agente de primera línea de terapia biológica en la inducción a la remisión de un cuadro de CU moderado a grave corticodependiente, incluso antes de los anti-TNF. Sin embargo, sugerimos cautela con el uso de esta antiintegrina en pacientes que presentan un brote agudo severo, que están hospitalizados, que han sido catalogados como corticorrefractarios o que son muy sintomáticos y requieran alivio clínico rápido, ya que el vedolizumab presenta respuesta clínica hasta las semanas 11-17. Este mecanismo retardado permitió explorar nuevas estrategias de tratamientos concomitantes para acelerar la respuesta clínica. Una de las estrategias más alentadoras es el uso concomitante de vedolizumab con enemas de tacrolimús. Aunque las dosificaciones varían en los diversas investigaciones, por lo general se recomienda preparar

los enemas con 1-4 mg de tacrolimús aforados en 60 ml de agua estéril administrados cada 48-72 h durante 20 semanas. Los ensayos mostraron que un 40-60% alcanzaron respuesta clínica y endoscópica a las 6-8 semanas, confirmando esta estrategia combinada como una alternativa viable para el tratamiento de estos pacientes. Por último, existe información limitada del uso combinado de vedolizumab con azatioprina<sup>6,7</sup>.

El tofacitinib, clasificado dentro del grupo de moléculas pequeñas, es un inhibidor pan-JAK con cierta especificidad para JAK 1 y 3. Fue aprobado para la inducción a la remisión en pacientes corticodependientes posterior a demostrar su efectividad en los estudios OCTAVE y OCTAVE OPEN. Estos ensayos clínicos incluyeron pacientes con CU activa moderada-grave que habían fallado a terapia biológica. He ahí su indicación como segunda línea de tratamiento. La dosis de inducción descrita fue de 10 mg VO cada 12 h durante ocho semanas, en caso de no obtener la remisión, entonces existía la opción de extenderse otras ocho semanas. Este pan-JAK mostró respuesta clínica a corto plazo en el 40% de los pacientes, además de remisión clínica y endoscópica en un 18%, siendo estadísticamente significativa la diferencia con el placebo. Esta molécula pequeña cuenta con múltiples ventajas, en comparación con otros fármacos, como son su disponibilidad VO y su rápido mecanismo de acción. Hay publicaciones exponiendo una respuesta clínica cuantitativa posterior a tres días de haberlo iniciado. Secundario a esta rápida acción, actualmente se exploran líneas de investigación estudiando la efectividad de este anti-JAK en el tratamiento de pacientes con CU aguda severa respondedores a corticosteroides IV<sup>6</sup>.

El ensayo clínico de OCTAVE también publicó los efectos no deseados del tofacitinib. Se describió un aumento en las tasas de infecciones en el 1.3% de los pacientes, notoriamente la infección por herpes zóster mostró una relación directamente proporcional con la dosis del medicamento. Posteriormente se emitió una recomendación para vacunarse contra el herpes zóster antes de iniciar con tofacitinib. Adicionalmente las tasas de cáncer de piel también fueron mayores en pacientes con el anti-JAK, remediado con bloqueador solar y vigilancia dermatológica periódica. Se realizó una mención especial de un incremento en el riesgo tromboembólico con el uso de tofacitinib. Estas conclusiones generaron gran controversia y pautaron restricciones en su administración. Tanto la *Food and Drug Administration* (FDA) como la *European Medicines Agency* (EMA) emitieron advertencias acerca del uso de este medicamento específicamente por el riesgo tromboembólico. Se debe limitar su uso y dosis elevadas en pacientes mayores a 65 años, fumadores o exfumadores y con factores de riesgo cardiovascular o neoplásico. No existe información suficiente para su uso en el embarazo y/o lactancia, por lo que actualmente no se recomienda su administración en estas condiciones<sup>4-7</sup>.

Un metaanálisis realizado por Cochrane en 2020 revisó múltiples ensayos clínicos aleatorizados para determinar la presencia real de los efectos no deseados del tofacitinib. Concluyeron con alta certeza que existe evidencia de muy buena calidad para sugerir que no hay un aumento significativo de efectos adversos en el uso de tofacitinib comparado con el placebo. La nueva evidencia permite que esta diana terapéutica pueda ser nuevamente considerada de manera más segura, en especial para pacientes que requieren una respuesta clínica rápida<sup>8</sup>.

El ustekinumab es una antiinterleucina (anti-IL), un anticuerpo monoclonal totalmente humanizado que inhibe la subunidad p40 de las citocinas IL-12 e IL-23. Gracias al estudio UNIFI, fue aprobado por la FDA y la EMA para su uso en pacientes con CU. Para la inducción a la remisión se sugiere una dosis IV y posteriormente subcutánea (SC). La dosis IV tanto puede ser pautaada según el peso del paciente (6 mg/kg) o como dosis fija (130 mg) administrado en la semana 0. Posteriormente se administra una dosis de 90 mg SC en la semana 8. Esta anti-IL es la molécula que cuenta con el mayor número de recomendaciones como segunda línea de terapia biológica. Tiene un nivel de seguridad excelente, manifestando efectos adversos similares a los del grupo placebo. Otra ventaja de este fármaco es su baja inmunogenicidad (4% de los casos). Estas ventajas permiten que se utilice en monoterapia<sup>4,7</sup>.

En resumen, una nueva alternativa de estrategia terapéutica planteada por guías internacionales comprende los siguientes pasos: iniciar terapia convencional con aminosalicilatos; en caso de fracaso o intolerancia administrar corticosteroides VO, de preferencia de acción tópica, y posterior a falta de respuesta iniciar con corticosteroides sistémicos; ante fracaso o intolerancia de los corticosteroides, iniciar la terapia biológica, considerando como primera línea el vedolizumab; en caso de falla a esta antiintegrina entonces administrar anti-TNF y, por último, en caso de nueva falla o intolerancia, entonces valorar tofacitinib o ustekinumab.

Con evidencia de calidad moderada a buena, sugerimos que para la inducción a la remisión en pacientes corticorresistentes no se utilicen: tiopurinas en monoterapia, metotrexato, aféresis, probióticos, antibióticos o trasplante de materia fecal<sup>4</sup>.

## Brote moderado a grave corticorresistente

La definición, mayormente aceptada, para el paciente corticorresistente es que es aquel que presenta actividad clínica a pesar de haberse pautaado un tratamiento de corticosteroides sistémicos a dosis plenas durante al menos cuatro semanas o pacientes que recibieron corticosteroides IV a dosis plenas de 1 mg/kg de peso durante una semana<sup>4,5</sup>.

Ante la sospecha de este cuadro, el primer paso debe excluir tanto complicaciones propias de la enfermedad como agentes infecciosos que pudiesen empeorar el cuadro. Es fundamental identificar al paciente con un brote agudo severo, ya que su esquema de tratamiento difiere mucho<sup>4</sup>.

En los pacientes corticorresistentes, a diferencia de los corticodependientes, existe mejor evidencia para iniciar el tratamiento biológico con anti-TNF, específicamente infliximab. Gracias al estudio UC SUCCESS se recomienda su uso en combo con azatioprina, siempre y cuando no existan contraindicaciones. Algunos autores recomiendan el posible uso de vedolizumab en estas circunstancias, sin embargo la calidad de la evidencia es baja. Los pacientes corticorresistentes, por lo general, presentan peores índices de gravedad clínicos y endoscópicos, además de progresar más rápidamente a una CU grave. En este contexto consideramos que el tiempo de inicio de acción del vedolizumab es menos recomendable<sup>5,6</sup>.

Al igual que en pacientes corticodependientes, una vez se demuestre la falla o intolerancia del anti-TNF, la segunda línea de tratamiento biológico incluye tofacitinib, ustekinumab, vedolizumab u ozanimod<sup>4,6</sup>.

El ozanimod se clasifica dentro de las moléculas pequeñas. Es un modulador del receptor de la esfingosina 1-fosfato (S1P) que se une con gran afinidad a los receptores 1 y 5 de la S1P. Estas moléculas inhiben la migración de linfocitos B y T del tejido linfático hacia la circulación general. Inicialmente en 2020 fue aprobado por la FDA y la EMA como tratamiento para esclerosis múltiple. En 2021 fue aprobada por la FDA para su uso tanto en la inducción a la remisión como el mantenimiento de pacientes con CU. Los ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos, doble ciego, controlado con placebo TRUE NORTH y TOUCHSTONE objetivaron en la semana 10 una respuesta clínica del 47.8% y remisión clínica del 18.4%. Este fármaco representa una novedosa alternativa para tratar pacientes que han fallado a otros mecanismos de acción. El perfil de seguridad del ozanimod es excelente, sus tasas de efectos adversos fueron comparables con el grupo placebo. En su mayoría fueron alteración de pruebas de función hepáticas y cefalea. La dosis inicial debe ser titulada durante las primeras semanas para mitigar algunos efectos adversos del medicamento, ya que tiene una alta afinidad para el tejido cardíaco y puede generar bradicardia. Hay publicaciones que recomiendan dosificar de la siguiente manera: días 1-4, dosis de 0.23 mg VO cada 24 h; días 5-7, dosis de 0.46 mg VO cada 24 h, y posteriormente 0.92 mg al día. Esta molécula pequeña está contraindicada en pacientes con riesgo cardiovascular alto (angina, infarto, evento vascular cerebral, insuficiencia cardíaca, bloqueos cardíacos y arritmias), en embarazo y lactancia. Existe una advertencia para evitar su uso por lo menos tres meses antes de la concepción. En la actualidad este novedoso fármaco tiene pendiente demostrar su lugar en el escalón *step-up-approach* de la terapia biológica<sup>4,7</sup>.

## Brote agudo severo

Aproximadamente el 20% de los pacientes con CU tienen un brote agudo severo durante el curso de su enfermedad. Definido por los criterios Truelove and Witts, el paciente debe presentar en 24 h al menos seis evacuaciones disentréticas además con al menos un criterio adicional: hemoglobina < 105 g/l, velocidad de sedimentación globular > 30 mm/h, PCR > 30 mg/l, fiebre > 37.8 °C y taquicardia > 90 latidos por minuto.

El paciente con brote agudo severo debe hospitalizado para su manejo. Es fundamental iniciar su abordaje con la reposición hidroelectrolítica, radiografía de abdomen simple, rectosigmoidoscopia con biopsias y un *check-list* infectológico solicitando serologías para virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, VIH, VDRL (*venereal research disease laboratory*), Chagas, virus de Epstein-Barr, radiografía de tórax y test de tuberculina<sup>4-6</sup>.

Se recomienda iniciar cuanto antes con heparina de bajo peso molecular en dosis profiláctica, que debe durar al menos 15 días. El sangrado gastrointestinal bajo no debe ser impedimento para su administración, al menos que exista una hemorragia que genere inestabilidad hemodinámica. De primera línea siguen siendo recomendados los corticosteroides IV a dosis de 1 mg/kg de prednisona o sus equivalentes. Aproximadamente el 65% de los pacientes responderán y se les dará tratamiento de mantenimiento con aminosalicilatos, biológicos o moléculas pequeñas. En pacientes que no cumplen con criterios de respuesta a corticosteroides IV en 3-5 días se da tratamiento de rescate. El criterio de falla al esteroide se describe en el índice de Oxford e incluye las variables de persistencia de fiebre, diarrea sanguinolenta en más de cuatro ocasiones al día y/o elevación de PCR. Las variables previamente descritas permiten predecir la probabilidad de respuesta al corticosteroide en el día 3 de tratamiento y con ello normar una conducta terapéutica que seguir ante situación crítica<sup>4-6</sup>.

El esquema terapéutico debe ser dinámico y se debe identificar rápidamente (3-5 días) a los pacientes corticorresistentes. En ellos se recomienda tratamiento de rescate, ya sea con infliximab o con ciclosporina. A diferencia del infliximab, la ciclosporina no está indicada en el mantenimiento, por lo que concomitante con su administración se debe iniciar algún otro fármaco, como la azatioprina o 6-mercaptopurina (evidencia baja) o terapia biológica con vedolizumab, ustekinumab o tofacitinib (evidencia baja-moderada)<sup>4-6</sup>.

En caso de no presentar mejoría a los siete días, según los criterios de Oxford, o evidenciar complicaciones (megacolon, perforación, sangrado incoercible) se recomienda la intervención quirúrgica a manos expertas<sup>4-6</sup>.

## MANTENIMIENTO DE LA REMISIÓN

Los esquemas de mantenimiento para la CU, al igual que en el tratamiento para la inducción a la remisión, dependen de la extensión y gravedad de la enfermedad.

### Mantenimiento de remisión brote leve-moderado

En pacientes con brotes leves a moderados a los que se les administró y retiró exitosamente un esquema de corticosteroides, se recomienda intentar restablecer la terapia de mantenimiento con 5-ASA tópico y/u oral<sup>4-6</sup>.

Posterior a múltiples estudios comparativos, la azatioprina ha resurgido como una opción para el mantenimiento de la CU en pacientes corticodependientes. En este espectro de la enfermedad existe evidencia de superioridad clínica y endoscópica de la azatioprina frente a los aminosalicilatos en mantener la remisión clínica y endoscópica. La recomendación de este fármaco como mantenimiento solo se debe considerar en pacientes con bajo riesgo de progresión de la enfermedad, que inicialmente respondieron a los esteroides y que no tienen alguna contraindicación para el uso de tiopurinas. En caso de no cumplir con este perfil y requerir terapia de mantenimiento, se sugiere iniciar terapia biológica para el mantenimiento<sup>5</sup>.

### Mantenimiento de remisión brote moderado-grave

Se recomienda continuar la terapia biológica utilizada para la inducción a la remisión (anti-TNF, vedolizumab, ustekinumab, moléculas pequeñas). A diferencia de la inducción a la remisión, las dosis y vías de administración para el mantenimiento de estos medicamentos pueden variar.

No se recomienda el uso de la ciclosporina, tacrolimús, antibióticos, probióticos, metotrexato o aféresis para el mantenimiento de la remisión. En caso de haber inducido la remisión con ciclosporina o tacrolimús se sugiere iniciar con terapia biológica para el mantenimiento de la CU<sup>4</sup>.

## MEDICAMENTOS NOVEDOSOS

En la actualidad se están evaluando una gran cantidad de nuevos fármacos con distintos mecanismos de acción en el tratamiento de la CU, es tan alto el número de estudios que en esta revisión nos hemos limitado a aquellos que creemos que tendremos disponibles en un futuro próximo.

El upadacitinib es un inhibidor oral de las cinasas Janus altamente selectivo para JAK1. Actualmente está aprobado

**Tabla 2. Fármacos innovadores futuros. Estos son algunos de los fármacos en cuales se están realizando investigaciones sobre su efectividad y seguridad en colitis ulcerosa**

| Medicamento  | Mecanismo                                            | Eficacia                                                     | Seguridad                        |
|--------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------------------|
| Etrasimod    | Agonista S1P1,S1P4,S1P5                              | Mejoría endoscópica 41.8% semana 12                          | Adversos en 7%, cardiovasculares |
| Etrolizumab  | Anti- $\beta$ 7, subunidad del $\alpha$ 4/ $\beta$ 7 | Remisión clínica semana 10, 21%, y remisión endoscópica, 26% | Similar a placebo                |
| Mirikizumab  | Anti-p19, subunidad de IL-23                         | Remisión clínica semana 12, 22.6%                            | Similar a placebo                |
| Filgotinib   | Inhibidor de JAK 1                                   | Remisión clínica semana 10 mayor que placebo                 | Infecciones graves 1.1%          |
| Risankizumab | Anti-p19, subunidad IL-23                            | Sin datos                                                    | Sin datos                        |
| Brazikumab   | Anti-p19, subunidad IL-24                            | Sin datos                                                    | Sin datos                        |
| Guselkumab   | Anti-p19, subunidad IL-25                            | Sin datos                                                    | Sin datos                        |

para el tratamiento de artritis reumatoide, artritis psoriásica, espondilitis anquilosante y dermatitis atópica. En la CU múltiples citocinas inflamatorias utilizan la vía de señalización JAK-STAT, mismas que son inhibidas por este fármaco. Los ensayos multicéntricos doble ciego controlados con placebo U-ACHIVE y U-ACCOMPLISH estudiaron la eficacia y seguridad del upadacitinib en la inducción a la remisión para pacientes con CU moderada-severa. La dosis de inducción fue de 45 mg cada 24 h vía oral durante ocho semanas y en el mantenimiento utilizó 15 o 30 mg cada 24 h. Los pacientes que no lograron una respuesta clínica después de ocho semanas contaban con la alternativa de recibir otro periodo de inducción de ocho semanas. En la semana 8 o 16 se obtuvo una remisión clínica en el 19.6% de los pacientes y una mejoría endoscópica en el 35.7%. El perfil de seguridad también fue prometedor, evidenciando un solo caso de herpes zóster en el grupo de upadacitinib. Gracias a estos ensayos, la FDA aprobó el uso de upadacitinib en el 2022 para el tratamiento de la CU moderada a severa que no responden o toleran terapia biológica. Los fármacos innovadores futuros se muestran en la tabla 2<sup>4,7</sup>.

## ESTRATEGIAS NOVEDOSAS

Uno de los más importantes auges tecnológicos en la estrategia terapéutica para la CU proviene de la posibilidad de medir en suero los niveles farmacológicos de los diferentes medicamentos y además determinar la existencia de anticuerpos en contra de estas moléculas. Al combinar estas mediciones séricas se desarrollaron dos estrategias que actualmente permiten la optimización objetiva del medicamento en los pacientes con CU<sup>4,7</sup>.

La estrategia basada en una actitud reactiva propone medir niveles séricos del medicamento y anticuerpos contra este exclusivamente cuando hay una pérdida de respuesta clínica o endoscópica y actuar en consecuencia a estos resultados. En pacientes con falla inmunogénica, definida como

la presencia de anticuerpos, se recomiendan varias opciones. En primer lugar, incorporar un inmunomodulador; en segundo lugar, incrementar la dosis, y por último, se puede cambiar de mecanismo molecular. En pacientes con alteración de la farmacocinética, definidos como niveles bajos del fármaco sin anticuerpos, se sugiere incrementar la dosis del medicamento o acortar el intervalo de su aplicación. En pacientes con alteración en la farmacodinámica, definidos como niveles adecuados del tratamiento con o sin anticuerpos, se sugiere cambio de mecanismo molecular<sup>4,7</sup>.

La estrategia basada en una actitud proactiva consiste en determinar los niveles séricos del fármaco y los anticuerpos de forma sistemática y periódica, ajustando así las dosis o intervalos de administración de medicamentos para evitar la pérdida de respuesta<sup>4,7</sup>.

Un ensayo clínico aleatorizado denominado TAXIT evaluó y comparó ambas estrategias. Se concluyó que las tasas de remisión clínica no fueron mejores en los pacientes con una actitud proactiva comparado con los pacientes con una actitud reactiva. Se requiere de más evidencia de calidad para poder emitir sugerencias al respecto<sup>4,7</sup>.

Ante el aumento de pacientes que presentan múltiples fallas a varios esquemas de tratamiento se ha explorado la posibilidad de combinar varias clases de medicamentos. El primer ejemplo de esto se dio con el estudio UC SUCCESS, en donde concluyeron mejores tasas de remisión de la terapia combo con infliximab y azatioprina comparado con infliximab en monoterapia. Actualmente se ha desarrollado un interés creciente en la combinación de agentes biológicos y moléculas pequeñas. La lógica detrás de este razonamiento implica el inhibir diversas cascadas de inflamación, lo que conlleva incrementar las tasas de respuesta y remisión. En patología reumatológica se ha estudiado este punto; los ensayos controlados aleatorizados han concluido mejores resultados de terapia combinada comparado con monoterapia. Sin embargo, todas las investigaciones señalaron un incremento en las tasas de efectos adversos de los fármacos, importantemente las infecciones y neoplasias en los grupos

tratados. Actualmente se encuentra bajo desarrollo el estudio VEGA TRIAL, en donde se busca evaluar efectividad y los efectos adversos de la combinación de guselkumab y golimumab en pacientes con CU<sup>7</sup>.

Otra estrategia innovadora surgió del FOCUS TRIAL, en donde se evaluó la eficacia del trasplante fecal para obtener remisión clínica en la semana 8-10 en pacientes con CU. Los resultados fueron prometedores, ya que al contar con un protocolo multidonador de heces y administrar varias dosis por vía de enemas, cinco días a la semana durante ocho semanas, se logró una remisión clínica del 27% en los pacientes trasplantados comparado con el 8% del grupo placebo. Los efectos adversos reportados fueron incluso menores comparado con el grupo placebo. Concluyeron que el trasplante fecal puede lograr una remisión clínica en aproximadamente 1/3 parte de los pacientes con CU. Sin embargo requiere futuros estudios para aclarar dosis óptima, vía de trasplante, frecuencia y duración<sup>7</sup>.

Por último, en el tratamiento de diversas patologías se han reportado múltiples beneficios de las cámaras hiperbáricas. El oxígeno al 100% ha demostrado varios efectos antiinflamatorios. Se realizó un estudio fase IIa doble ciego, aleatorizado y controlado en pacientes con CU hospitalizados. Los pacientes se dividieron en dos grupos, cámara hiperbárica y corticosteroides comparado con corticosteroides y cámara hiperbárica falsa. Los resultados fueron alentadores a pesar de una pequeña muestra, ya que solo se enlistaron 18 pacientes. La remisión clínica a cinco días de uso se obtuvo

en el 50% de los pacientes de la cámara hiperbárica, a diferencia del 0% de los pacientes en la cámara falsa ( $p = 0.04$ ). En el seguimiento, solo el 10% de los pacientes tratados con la cámara hiperbárica progresaron a una segunda línea de tratamiento, comparado con un 63% de los pacientes con placebo ( $p = 0.04$ ). Se requiere evidencia de mejor calidad para verificar estos resultados y poder emitir sugerencias al respecto<sup>7</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Charúa-Guindic L, et al. Epidemiología, carga de la enfermedad y tendencias de tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal en México. *Rev Gastroenterol Mex*. 2020;85(3):246-56.
2. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1).
3. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, et al. Stride-II: An update on the selecting therapeutic targets in inflammatory bowel disease (stride) initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining therapeutic goals for treat-to-target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83.
4. Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, et al. Guía geteccc 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol*. 2020;43:1-57.
5. Burri E, Maillard MH, Schoepfer AM, et al. Treatment algorithm for mild and moderate-to-severe ulcerative colitis: An update. *Digestion*. 2020;101(Suppl. 1):2-15.
6. Kuemmerle JF, DeCross AJ. Chapter 13 Inflammatory Bowel Disease. En: *DDSEP-Digestive Diseases Self-Education Program*. 10th ed. AGA Press; 2022. pp. 405-470.
7. Hirten RP, Sands BE. New therapeutics for ulcerative colitis. *Ann Rev Med*. 2021;72(1):199-213.
8. Davies SC, Hussein IM, Nguyen TM, et al. Oral Janus kinase inhibitors for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;7(1):CD012381.



## CAPÍTULO 6

# Enfermedad de Crohn. Tratamiento actual

Claudia Herrera de Guise

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que puede afectar cualquier parte del tracto gastrointestinal, desde la boca hasta el ano. Dependiendo de la gravedad de la enfermedad y las complicaciones asociadas, como fístulas y estenosis, los síntomas varían entre los pacientes con EC. Esto provoca grandes dificultades a la hora de establecer un proceso estandarizado de diagnóstico de la enfermedad. No es raro que los pacientes presenten síntomas durante años antes de que se haga el diagnóstico. Además, la gravedad de la inflamación se correlaciona poco con los síntomas en pacientes con EC. Esto puede facilitar el tratamiento insuficiente o excesivo, y pone énfasis en la evaluación seriada de biomarcadores no invasivos, así como en la evaluación endoscópica y las imágenes transversales, para obtener una evaluación objetiva del comportamiento de la enfermedad como guía para la terapia. El objetivo de la terapia de Crohn es la inducción de la remisión de la enfermedad y el mantenimiento de la remisión a largo plazo<sup>1</sup>.

Históricamente, el tratamiento con corticosteroides e inmunomoduladores (como tiopurinas o metotrexato) representaban las piedras angulares del tratamiento convencional de la EC. En las últimas dos décadas se han visto muchos avances en el panorama terapéutico para la EC, siendo el más notable el uso generalizado de agentes anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) para el tratamiento de la enfermedad. La patogénesis de la inflamación crónica de la mucosa intestinal en la EC consiste en procesos de varios pasos, incluida la migración de linfocitos desde los órganos linfoides secundarios al torrente sanguíneo, hacia la mucosa intestinal a través de las vénulas endoteliales altas, y la proliferación y activación de células inflamatorias. La mayoría de los tratamientos nuevos inhiben específicamente estos puntos de acción. En la tabla 1 se presenta un resumen de los datos clínicos relacionados con los agentes terapéuticos diferentes de los anti-TNF, aprobados para la EC, discutidos en esta revisión.

## ANTAGONISTAS ANTI-TNF

El infliximab (anticuerpo monoclonal quimérico anti-TNF) y el adalimumab (anticuerpo monoclonal anti-TNF completamente humano) son eficaces para inducir y mantener la remisión en pacientes con EC. Están aprobados por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE.UU. (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). El certolizumab pegol (fragmento Fab anti-TNF), aprobado por la FDA para la EC pero no por la EMA, no está ampliamente disponible en Europa.

Los datos sobre agentes anti-TNF vs. placebo (infliximab, adalimumab y certolizumab pegol) de varios metaanálisis de ensayos clínicos respaldan su eficacia para la inducción de la remisión clínica (riesgo relativo [RR]: 1.6; intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 1.17-2.36) y respuesta clínica (RR: 1.43; IC95%: 1.17-1.73)<sup>1</sup>. El ensayo EXTEND fue el primer estudio con agente biológico en el que el criterio de valoración principal fue la curación completa de la mucosa<sup>2</sup>. En este estudio, los pacientes con EC de moderada a grave recibieron terapia de inducción con adalimumab 160/80 mg en las semanas 0 y 2, y luego fueron aleatorizados en la semana 4 para recibir 40 mg de adalimumab o placebo cada dos semanas hasta la semana 52. Se observó curación de la mucosa en el 27% de los pacientes que recibieron adalimumab comparado con el 13% del grupo placebo ( $p = 0.056$ ) en la semana 12, y en el 24 y el 0%, respectivamente, en la semana 52 ( $p < 0.001$ ). El tratamiento combinado con infliximab y azatioprina demostró ser superior para la remisión clínica sin esteroides y ausencia de ulceraciones a la semana 26 en comparación con cualquiera de los tratamientos solos en el estudio SONIC. Una alternativa potencial es el tratamiento concomitante con metotrexato, aunque el ensayo COMMIT, que comparó el tratamiento con metotrexato más infliximab con infliximab solo en la EC, no logró mostrar tasas superiores de remisión libre de esteroides en pacientes que recibieron terapia combinada al año de seguimiento.

**Tabla 1. Características de nuevas terapias aprobadas para el tratamiento de la enfermedad de Crohn**

| Agente       | Mecanismo de acción                                                                                                                                      | Ensayos clínicos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Vedolizumab  | Bloquea interacción integrina $\alpha 4\text{-}\beta 7$ /MAdCAM-1                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inducción (GEMINI-II). Remisión clínica semana 6: 14.5% (placebo 6.8%)</li> <li>Mantenimiento. Remisión clínica semana 52: 39% (Q8W), 36.4% (Q4W) y 21.6% (placebo)</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                               |
| Ustekinumab  | Se une a la subunidad p40 de IL-12/23, bloqueando la interacción con la subunidad $\beta 1$ del receptor de IL-12 de los complejos del receptor IL-12/23 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inducción (UNITI-1 y 2).               <ul style="list-style-type: none"> <li>UNITI-1. Respuesta clínica semana 6: 34.3% (130 mg), 33.7% (6 mg/kg) y 21.5% (placebo)</li> <li>UNITI-2. Respuesta clínica en la semana 6: 51.7% (130 mg), 55.5% (6 mg/kg) y 28.7% (placebo)</li> </ul> </li> <li>Mantenimiento (UNITI-IM). Remisión clínica semana 44: 53.1% (Q8W), 48.8% (T12W) y 35.9% (placebo)</li> </ul> |
| Risankizumab | Se une a la subunidad p19 de IL-23, inhibiendo la proliferación y diferenciación de las células Th17                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inducción:               <ul style="list-style-type: none"> <li>ADVANCE. Remisión clínica semana 12: 45% (600 mg) y placebo 25.2%.</li> <li>MOTIVATE. Remisión clínica semana 12: 42% (600 mg) y placebo 19.8%</li> </ul> </li> <li>Mantenimiento (FORTIFY). Remisión clínica semana 52: 52% (360 mg) y 41% (placebo)</li> </ul>                                                                             |
| Upadacitinib | Inhibe JAK1, previniendo la fosforilación y activación de transductores de señal y activadores de la transcripción (STAT)                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inducción:               <ul style="list-style-type: none"> <li>U-EXCEL. Remisión clínica semana 12: 49.5% (45 mg) y 29.1% (placebo)</li> <li>U-EXCEED. 38.9% (45 mg) y 21.1% (placebo)</li> </ul> </li> <li>Mantenimiento (U-ENDURE). Remisión clínica semana 52: 37.3% (15 mg), 47.6% (30 mg) y 15.1% (placebo)</li> </ul>                                                                                 |

IL: interleucina; MAdCAM-1: *mucosal addressin cell adhesion molecule-1*; Q4W: cada 4 semanas; Q8W: cada 8 semanas; T12W: .

Los anti-TNF se han convertido en la piedra angular del tratamiento de la EC de moderada a grave, lo que da como resultado mejores resultados de salud y una menor necesidad de intervención quirúrgica. Además, los anti-TNF también han demostrado ser eficaces en el tratamiento de las manifestaciones perianales y extraintestinales de la enfermedad. Sin embargo, el fracaso del tratamiento se observa en una proporción importante de pacientes tratados con anti-TNF. Aproximadamente el 30% de los pacientes no responderán al tratamiento inicial (no respondedores primarios), y el 40% de los que responden inicialmente perderán la respuesta en algún momento del curso de la enfermedad (no respondedores secundarios)<sup>3</sup>. Además, la utilidad de los anti-TNF se ve atenuada por el riesgo de efectos adversos poco comunes y raros pero graves. Los anti-TNF se asocian con un mayor riesgo de infección grave, reacciones autoinmunes paradójicas y un riesgo pequeño pero mayor de malignidad.

## AGENTES BIOLÓGICOS MÁS ALLÁ DE LOS ANTAGONISTAS DEL TNF

### Agentes antiadherencia

La patogénesis de la inflamación crónica en la mucosa intestinal se caracteriza por un proceso de múltiples pasos que conduce a la migración de linfocitos del torrente sanguíneo a la mucosa intestinal. Este tráfico de linfocitos T desde los órganos linfoides al sitio de la inflamación intestinal está mediado por quimiocinas y selectinas y conduce a la adhesión

de integrinas en la superficie de las células T a ligandos en la superficie celular de las células endoteliales, y luego su absorción en el tejido intestinal. Se han desarrollado medicamentos para el tratamiento de la EI que previenen la infiltración de linfocitos en los intestinos al atacar selectivamente las moléculas de adhesión involucradas en este proceso de localización.

### Vedolizumab

El vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa dirigiéndose a la integrina  $\alpha 4\text{-}\beta 7$  en las células T y evita que se una al ligando MAdCAM-1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*) en las células endoteliales. La integrina  $\alpha 4\text{-}\beta 7$  solo está presente en las células T intestinales y, como tal, la selectividad del vedolizumab previene la infiltración de linfocitos y mejora la inflamación crónica exclusivamente en el intestino. Debido a su especificidad intestinal, el vedolizumab no bloquea la infiltración de células inmunitarias en el sistema nervioso central porque no interactúa con las integrinas  $\alpha 4\text{-}\beta 1$ . Esto ofrece una ventaja sobre el natalizumab, ya que no se ha asociado con la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva. El vedolizumab está aprobado para el tratamiento de la EC refractaria al tratamiento convencional y ha demostrado ser eficaz en la inducción y el mantenimiento de la remisión en la EI. Los estudios GEMINI II y III son ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, que se llevaron a cabo para evaluar la eficacia del vedolizumab

para inducir y mantener la remisión en la EC activa de moderada a grave y EC activa de moderada a grave en la que los pacientes no habían respondido al tratamiento anti-TNF, respectivamente. En GEMINI II, 368 pacientes con EC activa fueron asignados aleatoriamente para recibir vedolizumab 300 mg (n = 220) o placebo (n = 148) en las semanas 0 y 2. Un total de 747 pacientes recibieron vedolizumab de forma abierta en las semanas 0 y 2. Las tasas de remisión clínica en la semana 6 fueron del 14.5 y 6.8% para los brazos de vedolizumab y placebo, respectivamente (p = 0.02). Los respondedores fueron reasignados al azar a vedolizumab cada 8 semanas (Q8W), cada 4 semanas (Q4W) o placebo. En la semana 52, el 39.0% (p < 0.001), el 36.4% (p = 0.004) y el 21.6% de los pacientes en los grupos Q8W, Q4W y placebo alcanzaron la remisión clínica, respectivamente. El análisis principal del ensayo GEMINI III incluyó a pacientes con EC en los que previamente había fracasado el tratamiento anti-TNF. Los investigadores encontraron que solo el 15.2% de los del grupo de vedolizumab y el 12.1% de los del grupo de placebo estaban en remisión en la semana 6 (p = 0.433). Solo se observó un efecto beneficioso en la inducción de la remisión clínica en la semana 10 en GEMINI III, lo que sugiere un tiempo más lento hasta la eficacia terapéutica total para vedolizumab en pacientes con EC<sup>4</sup>.

El vedolizumab tiene un excelente perfil de seguridad. Los eventos adversos informados con más frecuencia son menores e incluyen dolores de cabeza, fiebre, artralgias y náuseas. También se han informado nasofaringitis e infecciones del tracto respiratorio superior. Las infecciones graves y los eventos adversos relacionados con el medicamento son raros con el uso de vedolizumab, y las neoplasias malignas rara vez se han reportado.

## Etrolizumab

El etrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que interrumpe la migración de leucocitos al tejido intestinal uniéndose selectivamente a la subunidad  $\beta 7$  de las integrinas heterodiméricas  $\alpha 4\text{-}\beta 7$  y  $\alpha E\text{-}\beta 7$ , evitando así su interacción con MAdCAM-1 y E-cadherina, respectivamente. La inhibición de  $\alpha 4\text{-}\beta 7$  previene la migración de linfocitos a la mucosa intestinal, como se observa con vedolizumab. Sin embargo, la inhibición adicional de  $\alpha E\text{-}\beta 7$  bloquea la retención de linfocitos en el compartimento intraepitelial de la mucosa intestinal. BERGAMOT fue un estudio de fase III, aleatorizado, controlado con placebo y doble ciego en pacientes con EC activa de moderada a grave que tuvieron intolerancia, respuesta inadecuada o ninguna respuesta a uno o más corticosteroides, inmunosupresores o terapia anti-TNF en los últimos cinco años<sup>5</sup>. En este estudio se encontró que una proporción significativamente mayor de pacientes

con EC logró la remisión clínica y la mejoría endoscópica con etrolizumab que con placebo durante el mantenimiento, pero no durante la inducción.

## Inhibidores antiinterleucina

La IL-12, un heterodímero de p40 y p35, y la IL-23, un heterodímero de p40 y p19, se liberan de las células mieloides, incluidas las células dendríticas o macrófagos, e inducen la diferenciación de células T CD4+ vírgenes en T-helper 1 y T-helper 17, y desempeñan funciones importantes en la patogénesis de la EI.

## Ustekinumab

El ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano que se dirige a la subunidad p40 compartida de IL-12/23, bloqueando los receptores de estas citocinas proinflamatorias en las células. Se aprobó por primera vez en 2009 para el tratamiento de la psoriasis moderada a grave y fue aprobado en 2016 para el tratamiento de la EC de moderada a grave. El ensayo UNITI-1 reclutó a 741 pacientes entre 2011 y 2016 con EC de moderada a grave que habían fracasado o eran intolerantes a la terapia anti-TNF, mientras que UNITI-2 incluyó a 628 pacientes que habían logrado una respuesta previa a los anti-TNF o no habían recibido tratamiento previo. De forma aleatoria, los pacientes en ambos ensayos recibieron una dosis única de ustekinumab intravenoso (130 mg), una dosis de ustekinumab basada en el peso (aproximadamente 6 mg/kg) o placebo. El criterio de valoración principal fue la respuesta clínica en la semana 6, y en UNITI-1, esto lo alcanzaron el 21.5% de los sujetos en el grupo de placebo, el 34.3% en el grupo de 130 mg (p = 0.002 vs. placebo) y el 33.7% en el brazo basado en el peso (p = 0.003 vs. placebo). En UNITI-2, la respuesta clínica en la semana 6 también fue significativamente mayor en ambos brazos de tratamiento en comparación con placebo: 51.7% para el brazo de 130 mg, 55.5% para el brazo basado en el peso y 28.7% para el brazo placebo (p < 0.001 para ambas dosis de tratamiento en comparación con placebo). Los pacientes que respondieron a la terapia de inducción en la semana 8 en UNITI-1 y UNITI-2 se inscribieron en el ensayo de mantenimiento IM-UNITI y fueron asignados aleatoriamente (n = 397) para recibir inyecciones subcutáneas de 90 mg de ustekinumab, ya sea cada 8 o 12 semanas, o placebo. La remisión clínica se evaluó en la semana 44 y aunque se logró en el 35.9% de los que recibieron placebo, se observó en el 53.1% (p = 0.005) de los pacientes que recibieron ustekinumab cada 8 semanas y en el 48.8% (p = 0.04) de quienes lo reciben cada 12 semanas<sup>6</sup>.

En UNITI-1 y UNITI-2, las tasas de eventos adversos no fueron estadísticamente diferentes entre los grupos de tratamiento y placebo. Los eventos adversos comunes, presentes en el 5% o más en cualquier grupo de estudio, incluyeron artralgia, dolor de cabeza, náuseas, pirexia, nasofaringitis, dolor abdominal, eventos de EC y fatiga. Se produjeron eventos adversos graves en el 4.7, el 7.2 y el 6.1% de los pacientes que recibieron ustekinumab 130 mg, dosificación basada en el peso y placebo, respectivamente, en UNITI-1. En UNITI-2 e IM-UNITI, las tasas de eventos graves fueron comparables en los grupos de tratamiento y placebo. De manera similar, las infecciones graves ocurrieron a una tasa similar en los grupos de tratamiento y placebo en los ensayos UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI. Un caso de tuberculosis pulmonar activa ocurrió 10 meses después de que el paciente recibiera una dosis única de ustekinumab de 130 mg. Cinco pacientes en los tres ensayos desarrollaron cáncer de piel no melanoma, dos pacientes habían recibido placebo y tres recibieron ustekinumab. No ocurrieron muertes ni casos de síndrome de leucoencefalopatía posterior reversible durante un año de tratamiento. No se ha demostrado ninguna relación entre la dosis de ustekinumab y su seguridad, y tampoco existe un efecto de dosis acumulativa.

## Risankizumab

El risankizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que se une selectivamente con alta afinidad a la subunidad p19 de la IL-23. Ataca específicamente la vía inflamatoria mediada por IL-23 sin alterar la vía de las células T dependientes de IL-12, que se cree que es importante para la inmunidad contra la infección y el cáncer, y en teoría puede conferir menos efectos secundarios en comparación con el ustekinumab. El risankizumab fue aprobado para el tratamiento de la EC activa de moderada a grave en adultos por la FDA y la EMA en 2022.

Dos ensayos de inducción analizaron diferentes estrategias de inducción de la infusión de risankizumab (600 mg vs. 1,200 mg vs. placebo). La población por intención de tratar incluyó pacientes con EC que recibieron al menos una dosis del fármaco del estudio en el periodo de inducción de 12 semanas. ADVANCE incluyó a 850 pacientes que eran una mezcla de pacientes que no habían recibido tratamiento previo (42%) y aquellos que habían estado expuestos previamente a biológicos (58%). MOTIVATE incluyó a 569 pacientes, los cuales había fracasado la terapia biológica y el 53% con más de un fracaso biológico, incluido el 19% en el que habían fracasado la terapia anti-IL-12/23 ustekinumab. No se produjo ninguna mejora diferencial significativa con la dosis de inducción de 1,200 mg en comparación con la dosis de 600 mg<sup>7</sup>. En ADVANCE y MOTIVATE se cumplieron todos

los criterios de valoración coprimarios: el 45 y el 42% de los pacientes alcanzaron la remisión clínica en la semana 12 con la estrategia de dosificación aprobada de 600 mg en comparación con el 25.2 y el 19.8% de los pacientes que recibieron placebo ( $p < 0.0001$ ). Además, el 40 vs. 12% en ADVANCE y el 29 vs. 11% en MOTIVATE tuvieron respuesta endoscópica en la semana 12 ( $p < 0.0001$ ). La inmunogenicidad general fue baja ( $< 2\%$ ). Se cumplieron la mayoría de los criterios de valoración secundarios, incluidas la remisión clínica y las tasas de respuesta en semana 4, así como la respuesta endoscópica y los criterios de valoración clínicos/endoscópicos compuestos en semana 12. Se observaron reducciones significativas en la proteína C reactiva y la calprotectina fecal en la mayoría en ambos estudios de inducción. En ADVANCE, los pacientes que no habían recibido tratamiento biológico previo tenían más probabilidades de tener mejores resultados clínicos en comparación con los pacientes que habían tenido un fracaso previo. En el análisis de subgrupos, las tasas de respuesta clínica fueron similares en ambas poblaciones.

Los pacientes con respuesta clínica en la semana 12 ingresaron al ensayo de mantenimiento controlado con placebo FORTIFY, que incluyó a 462 pacientes, el 73% con falla biológica<sup>7</sup>. La respuesta clínica se definió como una disminución clínicamente significativa en la frecuencia media de las deposiciones o en las puntuaciones de dolor abdominal, y ambas no peores que el valor inicial. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir 180 mg de risankizumab subcutáneo cada 8 semanas, 360 mg de risankizumab subcutáneo cada 8 semanas o la retirada de risankizumab para recibir placebo cada 8 semanas. Los pacientes que no respondieron pudieron recibir una dosis de rescate abierta de 1,200 mg de risankizumab IV seguido de 360 mg cada 8 semanas a partir de la semana 16. Los pacientes fueron seguidos durante 52 semanas y los criterios de valoración coprimarios fueron los mismos que los del ensayo de inducción e incluyeron remisión clínica y respuesta endoscópica. Los criterios de valoración secundarios adicionales incluyeron la durabilidad de la remisión clínica y la remisión clínica sin esteroides en la semana 52. Para los pacientes tratados con 180 mg de mantenimiento cada 8 semanas, se lograron los criterios de valoración coprimarios tanto para la remisión clínica (diferencia de tratamiento ajustada del 15%; IC95%: 5-25) como para la respuesta endoscópica (diferencia de tratamiento ajustada del 26%; IC95%: 5-25) a las 52 semanas. Para los pacientes tratados con 360 mg de risankizumab de mantenimiento cada 8 semanas, se lograron los criterios de valoración coprimarios tanto para la remisión clínica (diferencia de tratamiento ajustada del 15%; IC95%: 5-25) como para la respuesta endoscópica (diferencia de tratamiento ajustada del 28%; IC95%: 19-37) a las 52 semanas. En la evaluación de los criterios de valoración secundarios, se encontraron tasas más altas de eficacia en los criterios de

valoración de remisión endoscópica, endoscopia sin úlceras, criterio de valoración compuesto de remisión clínica y respuesta endoscópica y remisión profunda en el grupo tratado con risankizumab comparado con el grupo placebo. Se observó un mayor efecto del tratamiento en el grupo de 360 mg en comparación con el grupo de 180 mg. El efecto del tratamiento fue mayor en aquellos pacientes que no habían recibido tratamiento previo. La inmunogenicidad general permaneció baja (2% en el grupo tratado con risankizumab). El risankizumab tuvo tasas similares de eventos adversos generales que el placebo. Las infecciones graves y oportunistas fueron bajas en todos los brazos en los ensayos de inducción y mantenimiento. Los eventos cardiovasculares mayores fueron bajos. Las neoplasias malignas, incluidos o excluidos los cánceres de piel no melanoma, fueron bajas.

## Guselkumab

El guselkumab es un anticuerpo monoclonal dirigido a IL-23p19 que está aprobado para el tratamiento de la psoriasis y actualmente se está estudiando en la EC. GALAXI fue un ensayo controlado y aleatorizado (ECA) de fase II/III, doble ciego y controlado con placebo cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de múltiples dosis de guselkumab en pacientes con EC activa. Los pacientes que completaron hasta la semana 48 fueron elegibles para participar en un ensayo de extensión abierto que comparó guselkumab con ustekinumab, el GALAXI-1<sup>8</sup>. Este estudio fase II, asignó aleatoriamente a los pacientes 1:1:1:1 a guselkumab intravenoso 200, 600 o 1,200 mg en las semanas 0, 4 y 8; ustekinumab intravenoso aproximadamente 6 mg/kg en la semana 0 y 90 mg por vía subcutánea en la semana 8; o placebo. Una mayor proporción de pacientes que recibieron guselkumab lograron respuesta clínica, remisión de los resultados informados por el paciente 2, respuesta de biomarcadores clínicos y respuesta endoscópica en la semana 12 frente a placebo. También se demostró la eficacia del ustekinumab frente a placebo. Las tasas de eventos de seguridad fueron generalmente similares entre los grupos de tratamiento.

## PEQUEÑAS MOLÉCULAS

### Inhibidores de JAK/STAT

En la patogénesis de la EII, las citocinas desempeñan un papel crucial en el proceso de varios pasos que, en última instancia, da como resultado la activación y potenciación de la inflamación. Las citocinas median la señalización intracelular al inducir la vía de señalización JAK/STAT. Las cinasas Janus (JAK) son una familia de tirosina proteína

cinasas intracelulares compuesta por cuatro miembros: JAK1, JAK2, JAK3 y tirosina cinasa 2 (TYK2). Las citocinas se unen a receptores específicos en las proteínas JAK, lo que a su vez conduce a la fosforilación y migración de factores STAT dimerizados al núcleo celular, lo que resulta en la transcripción genética. Varias citocinas proinflamatorias actúan como ligandos en los receptores de citocinas de las JAK y, a través de varias estas vías conducen al proceso inflamatorio característico de la EII. La inhibición de la vía de señalización JAK/STAT es un área importante de interés en el desarrollo de nuevas terapias para la EII y también se ha explorado para otras afecciones inflamatorias. La inhibición de las JAK en pacientes con EC ha mostrado resultados contradictorios en ensayos clínicos. El tofacitinib, un inhibidor de pan-JAK, mostró eficacia en la colitis ulcerosa (CU) y ha sido aprobado para el tratamiento de pacientes con CU de moderada a grave. Por el contrario, los estudios en pacientes con EC fueron decepcionantes y el criterio de valoración principal de la remisión clínica no pudo alcanzarse en los respectivos ensayos de inducción y mantenimiento de fase II. Posteriormente se suspendió el desarrollo clínico de tofacitinib en EC. Se están probando varias moléculas más nuevas de esta clase de inmunosupresores administrados por vía oral en pacientes con EC.

### Upadacitinib

El upadacitinib es un inhibidor selectivo de JAK-1 aprobado para la EC por la FDA y la EMA en 2023. Los ensayos de fase II demostraron que el upadacitinib induce la remisión endoscópica en pacientes con EC de moderada a grave. Dos ensayos de inducción de fase III (U-EXCEL y U-EXCEED) y un ensayo de mantenimiento en pacientes que tuvieron una respuesta clínica a la terapia de inducción de upadacitinib (U-ENDURE), que incluyeron un total de 526 pacientes, encontraron que un porcentaje significativamente mayor de pacientes que recibieron 45 mg de upadacitinib que aquellos que recibieron placebo tuvieron remisión clínica (en U-EXCEL, 49.5 vs. 29.1%; en U-EXCEED, 38.9 vs. 21.1%) y una respuesta endoscópica (en U-EXCEL, 45.5 vs. 13.1% y en U-EXCEED, 34.6 vs. 3.5%) ( $p < 0.001$  para todas las comparaciones). En la semana 52 en U-ENDURE, un porcentaje mayor de pacientes tuvo remisión clínica con upadacitinib de 15 mg (37.3%) o upadacitinib de 30 mg (47.6%) que con placebo (15.1%), y un porcentaje mayor tuvo una respuesta endoscópica con upadacitinib de 15 mg (27.6%) o upadacitinib de 30 mg (40.1%) que con placebo (7.3%) ( $p < 0.001$  para todas las comparaciones)<sup>9</sup>. Estos ensayos clínicos demostraron que el tratamiento de inducción y mantenimiento con upadacitinib fue superior al placebo en pacientes con EC moderada a grave.

## PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA RECURRENCIA POSTOPERATORIA DESPUÉS DE LA CIRUGÍA

La cirugía para la EC no es curativa, ya que la recurrencia postoperatoria (RPO) después de la resección ileocolónica es la regla en ausencia de tratamiento profiláctico. En 2009, Regueiro et al. publicaron el primer ECA que comparaba infliximab con placebo para la prevención de la RPO en la EC<sup>10</sup>. Los autores asignaron aleatoriamente a 24 pacientes con EC y resección ileocolónica previa para recibir infliximab (5 mg/kg), administrado por primera vez dentro de las cuatro semanas posteriores a la cirugía y de forma continua durante un año, o placebo. La tasa de RPO endoscópica al año (el criterio de valoración principal) fue significativamente menor en el grupo de infliximab (1 de 11 pacientes, 9.1%) en comparación con el grupo de placebo (11 de 13 pacientes, 85%). Hasta el momento se han realizado varios metaanálisis que incluyen estudios que evalúan la eficacia de los agentes anti-TNF para la prevención de la RPO en la EC. Infliximab y adalimumab parecen ser igualmente eficaces en la prevención de la RPO en pacientes con EC.

El ensayo REPREVIO investigó la eficacia del vedolizumab para prevenir la recurrencia de la EC, cuyos resultados fueron presentados recientemente<sup>11</sup>. Ochenta pacientes con EC fueron asignados al azar a vedolizumab o placebo. Seis meses después de la cirugía, los pacientes se sometieron a una ileocolonoscopia para evaluar recurrencia de la enfermedad. Los pacientes del grupo de vedolizumab tenían un 77.8% (IC95%: 66.4-86.29%) de tener una mejor puntuación de Rutgeerts comparado con el grupo control ( $p < 0.0001$ ). Según el análisis dicotomizado de recurrencia de alto riesgo vs. recurrencia de bajo riesgo (i0-2A versus i2B-i4), el 77% de los pacientes que recibieron vedolizumab tuvieron i0-2A vs. el 38% para placebo, con una diferencia absoluta del 39% a favor de vedolizumab ( $p = 0.0004$ ). Se observó remisión endoscópica (i0) en 18/43 pacientes con vedolizumab (42%) vs. 1/37 en el grupo placebo (3%) ( $p < 0.001$ ).

En cuanto al ustekinumab, siete estudios, todos observacionales, que incluyeron 162 pacientes, evaluaron la prevención de RPO con este biológico. La RPO endoscópica media a los 6 a 12 meses fue del 41% (IC95%: 33-49%). Un metaanálisis reciente investigó la eficacia de diferentes agentes biológicos en el postoperatorio y demostró que el ustekinumab previene la RPO endoscópica de manera similar a los tratamientos no biológicos. Posteriormente, dos estudios compararon directamente la eficacia de ustekinumab con otros productos biológicos para la prevención de la RPO y encontraron que los agentes anti-TNF actuaron de manera más eficiente que el ustekinumab<sup>12</sup>. Sin embargo, las conclusiones de los estudios (y también de los metaanálisis) que comparan la eficacia de

varios agentes biológicos (anti-TNF frente a ustekinumab o vedolizumab) en el contexto postoperatorio deben tomarse con cautela, puesto que estos estudios tienen limitaciones metodológicas relevantes, ya que la mayoría de los estudios son retrospectivos, con un tamaño de muestra pequeño. No se ha realizado ningún ECA comparativo directo que compare dos agentes biológicos para evitar la RPO.

## POSICIONAMIENTO DE TERAPIAS EN EL MANEJO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

Faltan ensayos directos que comparen fármacos biológicos en el campo de la EC activa de moderada a grave. SEAVUE fue el primer ensayo aleatorizado, controlado, multicéntrico y comparativo que comparó la eficacia y seguridad de ustekinumab y adalimumab en 386 pacientes adultos con EC moderada a grave que no habían recibido tratamiento biológico previo. En este estudio, el ustekinumab fue equivalente al adalimumab para lograr la remisión sintomática y endoscópica en pacientes con EC<sup>13</sup>.

Cuando no hay ensayos comparativos disponibles, se utilizan metaanálisis en red para comparar la eficacia de los agentes biológicos con el placebo mediante comparaciones indirectas. En un metaanálisis en red reciente, Singh et al. analizaron por separado la eficacia comparativa de los agentes biológicos de primera (sin tratamiento previo con biológicos) y de segunda línea (pacientes con exposición previa a anti-TNF) para la inducción de la remisión y para todos los agentes para el mantenimiento de remisión. Basado en 15 ECA en 2,931 pacientes sin tratamiento previo con biológicos, infliximab en monoterapia (*odds ratio* [OR]: 4.53; IC95%: 1.49-13.79) o combinado con azatioprina (OR: 7.49; IC95%: 2.04-27.49), adalimumab (OR: 3.01; IC95%: 1.25-7.27) y ustekinumab (OR: 2.63; IC95%: 1.10-6.28), se asociaron con mayores probabilidades de inducir la remisión en comparación con certolizumab pegol. El infliximab y la azatioprina también se asociaron con mayores probabilidades de inducir la remisión en comparación con vedolizumab (OR: 3.76; IC95%: 1.01-14.03). No hubo heterogeneidad significativa para ninguna de las estimaciones. Según 10 ECA en 2,479 pacientes con exposición biológica previa, adalimumab después de la pérdida de respuesta de infliximab (OR: 2.82; IC95%: 1.20-6.62) y risankizumab (OR: 2.10; IC95%: 1.12-3.92) se asociaron con una mayor probabilidad de inducir la remisión en comparación con vedolizumab, sin heterogeneidad significativa. La mayoría de los ensayos tuvieron un riesgo de sesgo bajo o incierto. Otro metaanálisis incluyó 25 ECA de inducción de la remisión (8,720 pacientes) y encontró que infliximab 5 mg/kg ocupó el primer lugar frente a placebo (RR: 0.67; IC95%: 0.56-0.79; puntuación  $p = 0,95$ ), con

risankizumab 600 mg en segundo lugar y upadacitinib 45 mg una vez al día en tercer lugar. Recordemos que el p-score es la probabilidad de que cada intervención sea clasificada como la mejor en la red. Sin embargo, risankizumab 600 mg ocupó el primer lugar en cuanto a remisión clínica en pacientes sin tratamiento previo con productos biológicos (RR: 0.66; IC95%: 0.52-0.85; puntuación p 0.78) y en pacientes expuestos a productos biológicos (RR: 0.74; IC95%: 0.67-0.82, p-puntuación 0.92). En 15 ECA de mantenimiento de la remisión (4,016 pacientes), basados en la recaída de la actividad de la enfermedad, upadacitinib 30 mg una vez al día ocupó el primer lugar (RR: 0.61; IC95%: 0.52-0.72; puntuación p 0.93), seguido de adalimumab 40 mg semanales en segundo lugar, e infliximab 10 mg/kg cada 8 semanas, tercero. Adalimumab 40 mg semanales ocupó el primer lugar en pacientes sin tratamiento previo con biológicos (RR: 0.59; IC95%: 0.48-0.73; puntuación p 0.86), y vedolizumab subcutáneo 108 mg cada 2 semanas primero en los expuestos a biológicos (RR: 0.70; IC95%: 0.57-0.86; puntuación p 0.82).

Es importante destacar que las diferencias en el diseño y las poblaciones de los estudios incluidos en los metaanálisis en red pueden explicar algunas de las diferencias aparentes. Se necesitarán más investigaciones para identificar qué secuencia específica o combinación de agentes disponibles impacta de manera óptima el pronóstico de la enfermedad a largo plazo en los pacientes con EC.

Otra forma de comparar la eficacia entre fármacos es el análisis retrospectivo de datos prospectivos de estudios de cohortes epidemiológicos utilizando ajuste de factores de confusión. Un estudio de propensión reciente coincidió con el análisis *post hoc* de programas de ensayos clínicos que compararon infliximab con ustekinumab, sugiriendo una eficacia similar de los dos compuestos como agentes biológicos de primera línea en pacientes con EC<sup>14</sup>.

## CONCLUSIONES

El desarrollo de nuevos tratamientos para la EC ofrece tanto desafíos como oportunidades para los gastroenterólogos. Nuestro arsenal actual de medicamentos ha mejorado la atención al paciente en comparación con hace dos décadas.

Hay varios agentes nuevos en el horizonte y probablemente continuarán avanzando en el campo y brindando mejores oportunidades a los pacientes. Sin embargo, la integración de estos agentes en los algoritmos de tratamiento, la optimización de su eficacia mediante el desarrollo de estrategias de medicina personalizada y el avance de nuevos regímenes combinados siguen siendo desafíos críticos tanto para los investigadores como para los médicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Torres J, Bonovas S, Doherty G, et al. ECCO Guidelines on therapeutics in Crohn's disease: Medical treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22.
2. Rutgeerts P, van Assche G, Sandborn WJ, et al. Adalimumab induces and maintains mucosal healing in patients with Crohn's disease: data from the EXTEND trial. *Gastroenterology*. 2012;142(5):1102-11. e2.
3. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011;33(9):987-95.
4. Hui S, Sinopoulou V, Gordon M, et al. Vedolizumab for induction and maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023;7(7):CD013611.
5. Sandborn WJ, Panes J, Danese S, et al. Etrolizumab as induction and maintenance therapy in patients with moderately to severely active Crohn's disease (BERGAMOT): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023;8(1):43-55.
6. Davies SC, Nguyen TM, Parker CE, et al. Anti-IL-12/23p40 antibodies for maintenance of remission in Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;12(12):CD012804.
7. Horst S, Cross RK. Clinical evaluation of risankizumab in the treatment of adults with moderately to severely active Crohn's disease: Patient selection and reported outcomes. *Drug Des Devel Ther*. 2023;17:273-82.
8. Sandborn WJ, D'Haens GR, Reinisch W, et al. Guselkumab for the treatment of Crohn's disease: Induction results from the phase 2 GALAXI-1 study. *Gastroenterology*. 2022;162(6):1650-64. e8.
9. Loftus EV Jr, Panes J, Lacerda AP, et al. Upadacitinib induction and maintenance therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2023;388(21):1966-80.
10. Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009;136(2):441-50. e1; quiz 716.
11. D'Haens CT, Lopez-Sanroman A, Nos Mateu P, et al. Vedolizumab prevents postoperative recurrence in Crohn's disease: results of the REPREVIO trial. *DDW 2023*, Chicago, IL, 2023.
12. Gisbert JP, Chaparro M. Anti-TNF agents and new biological agents (vedolizumab and ustekinumab) in the prevention and treatment of postoperative recurrence after surgery in Crohn's disease. *Drugs*. 2023;83(13):1179-205.
13. Sands BE, Irving PM, Hoops T, et al. Ustekinumab versus adalimumab for induction and maintenance therapy in biologic-naïve patients with moderately to severely active Crohn's disease: a multicentre, randomised, double-blind, parallel-group, phase 3b trial. *Lancet*. 2022;399(10342):2200-11.
14. Narula N, Wong ECL, Dulai PS, et al. Comparative efficacy and rapidity of action for infliximab vs ustekinumab in biologic naïve Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2022;20(7):1579-87. e2.



## CAPÍTULO 7

# Papel de la monitorización terapéutica de fármacos biológicos en enfermedad inflamatoria intestinal

Jesús Kazuo Yamamoto Furusho y Abdiel Esaú Moreno González

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) incluye a la enfermedad de Crohn (EC) y a la colitis ulcerosa crónica idiopática (CUCI). Se caracteriza por ser una entidad incurable que afecta aproximadamente a 1.5 millones de personas en EE.UU., 2.2 millones en Europa y otros tres millones en otras partes del mundo, predominando en países occidentales y en el norte de América<sup>1</sup>. A medida que la comprensión de esta compleja enfermedad continúa evolucionando, también lo hacen los enfoques terapéuticos para su manejo. En particular, los medicamentos biológicos han emergido como una herramienta vital para el tratamiento médico de la EII moderada a grave en pacientes sin respuesta adecuada al manejo convencional. El manejo convencional incluye a los 5-aminosalicilatos (5-ASA), esteroides tópicos, esteroides sistémicos, inmunomoduladores e inmunosupresores. El tratamiento biológico incluye a los agentes anti-factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF- $\alpha$ ), como el infliximab (IFX), adalimumab (ADA), certolizumab pegol (CZP) y golimumab (GOL), disponibles en México<sup>2</sup>. Además, numerosos objetivos terapéuticos se han desarrollado en los últimos años, entre los que destacan el ustekinumab (UST), un anticuerpo monoclonal diseñado para unirse a la subunidad p40 que comparten la interleucina (IL) 12 y la IL-23, y el vedolizumab (VDZ), que identifica al heterodímero  $\alpha 4/\beta 7$  bloqueando el tráfico de leucocitos de forma selectiva en el intestino<sup>3</sup>. Con la llegada de los nuevos medicamentos biológicos, también ha surgido la necesidad de su monitorización con base en las concentraciones séricas de los fármacos y a la inmunogenicidad creada hacia estos. En el presente capítulo se abordarán las distintas estrategias, particularidades y necesidades de la monitorización terapéutica de los fármacos biológicos.

## IMPORTANCIA DE LA MONITORIZACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS BIOLÓGICOS

A pesar de que los medicamentos biológicos han revolucionado el manejo de la EII, no siempre son efectivos. Hasta un

tercio de los pacientes no muestran beneficio clínico al inicio del tratamiento con anti-TNF- $\alpha$ , lo que se conoce como falla de respuesta primaria (FRP) o no respondedor primario. Otro 50% pierde respuesta después de haberla tenido inicialmente, lo que se refiere a la pérdida de respuesta secundaria (PRS)<sup>4</sup>.

La monitorización terapéutica de fármacos (MTF) biológicos en EII se define como la medición de concentraciones de fármaco (CF) y anticuerpos contra fármaco (ACF). Es un instrumento importante para optimizar la terapia biológica y tomar decisiones terapéuticas basadas en la farmacocinética y farmacodinámica de cada paciente. Varios estudios han demostrado que las CF elevadas se correlacionan con respuestas terapéuticas favorables, mientras que las CF bajas se asocian a falla terapéutica e inmunogenicidad (formación de ACF)<sup>4,5</sup>. La MTF facilita la personalización del tratamiento médico biológico, el seguimiento durante la inducción, mantenimiento y desescalamiento, además de que es costo-efectiva, como se expondrá más adelante<sup>5</sup>.

## FALLA AL TRATAMIENTO BIOLÓGICO

En ensayos controlados y aleatorizados, la FRP ocurre en aproximadamente el 40%, mientras que en las series clínicas oscila entre el 10 y el 20%. La PRS oscila entre el 23 y el 46% a 12 meses y es otro problema igual de importante<sup>6</sup>. Es importante destacar que existe una amplia variabilidad entre estos datos, que se puede atribuir al tipo de estudio, definición aplicada y el momento en que se evalúan los pacientes<sup>7</sup>. Los mecanismos subyacentes de los resultados indeseables son producto de problemas en la farmacocinética o en la farmacodinámica de los medicamentos biológicos. Los primeros se relacionan con concentraciones subterapéuticas o indetectables del fármaco, debido al aclaramiento acelerado por mecanismos inmunitarios (formación de ACF) o no inmunitarios, mientras que en los problemas farmacodinámicos la falla al tratamiento es resultado de una enfermedad con carga inflamatoria no mediada por el mecanismo de acción en donde actúa el biológico empleado y usualmente se relacionan con CF adecuadas<sup>4,8</sup>.

## Fallas en la farmacocinética

Como se mencionó anteriormente, las fallas en la farmacocinética involucran mecanismos inmunomediados y no inmunomediados. En el estudio observacional prospectivo PANTS en 1,241 pacientes con EC, el único factor asociado de forma independiente a la falta de respuesta primaria fue la concentración baja del fármaco después de 14 semanas de su inicio<sup>9</sup>.

Los mecanismos de falla inmunomediados son resultado de la inmunogenicidad, referente a la formación de ACF. Es importante considerar que los biológicos son proteínas complejas y largas que pueden ser reconocidas por el sistema inmunitario y, por lo tanto, hay formación de anticuerpos específicos dirigidos a estos<sup>10</sup>. Un intento por disminuir la inmunogenicidad fue el advenimiento de los anticuerpos monoclonales (AM) humanizados. Los AM murinos tienen una porción de origen murina y otra humana, se sabe que son altamente antigénicos, a diferencia de los humanizados. Los anticuerpos humanizados son anticuerpos no humanos cuyas secuencias proteicas han sido modificadas para aumentar su similitud con anticuerpos humanos, a pesar de esto, la formación de ACF no se elimina completamente<sup>11</sup>. El IFX es un AM quimérico, el ADA y el CZP son humanizados, mientras el GOL es un AM humano<sup>12</sup>.

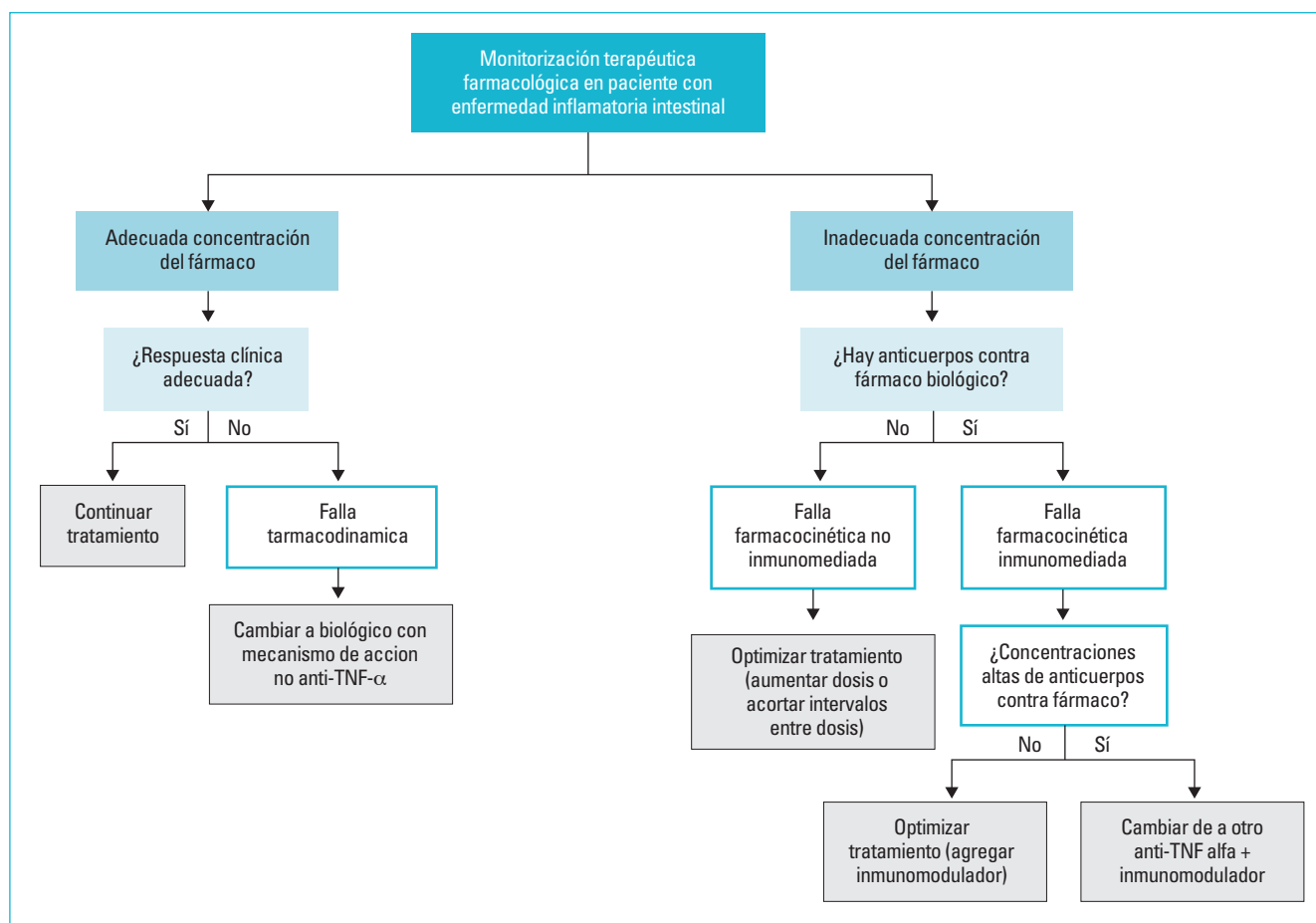
La formación de ACF dirigidos a IFX se reporta entre 0 a 65%, dirigidos a ADA entre 0.3 a 38%, dirigidos a CZP entre 3.3 y 25.3%, dirigidos a GOL entre 0.4 y 2.9%, y dirigidos a VDZ entre 1 y 4.1%, mientras con la poca evidencia disponible se sabe que la inmunogenicidad contra UST se reporta en alrededor del 0.7% de los pacientes<sup>10</sup>. La presencia de ACF se ha relacionado con bajas CF, desenlaces indeseables como FRP o PRS, reacciones infusionales y discontinuación del tratamiento<sup>5</sup>. Afortunadamente, la formación de ACF se puede prevenir y tratar con el uso de inmunomoduladores.

En un metaanálisis de 35 estudios el cociente de riesgo combinado para formación de ACF en pacientes con terapia combinada (anticuerpo monoclonal con inmunomodulador) fue de 0.49 (IC95%: 0.41-0.59;  $p < 0.001$ ) cuando se comparó contra pacientes con monoterapia anti-TNF- $\alpha$ , sin que el efecto protector difiriera entre el metotrexato y la azatioprina<sup>13</sup>. Esto incluso es factible usando dosis bajas de azatioprina para minimizar los efectos adversos del medicamento, como se vio en un estudio que comparó una dosis menor a 1 mg/kg, de 1 a 2 mg/kg y más de 2 mg/kg, en donde no encontraron diferencias en la formación de anticuerpos frente a IFX (ATI) o en los marcadores inflamatorios<sup>14</sup>. En el estudio PANTS, la terapia combinada con inmunomodulador disminuyó el riesgo de formación de ATI (*hazard ratio* [HR]: 0.39) y ATA (HR: 0.44) de forma significativa<sup>9</sup>. En pacientes con inmunogenicidad establecida, la terapia combinada con inmunomoduladores puede

prevenir la interrupción del fármaco en tres cuartas partes de los pacientes<sup>15</sup>. La adición del inmunomodulador está indicada en pacientes con concentraciones bajas de ACF en los que la terapia combinada elimina los ACF y restaura la respuesta clínica, mas no en pacientes con títulos altos de ACF, en donde se asocia a falla a tratamiento y reacciones infusionales<sup>5,8,16</sup>. En los pacientes con inmunogenicidad a fármacos anti-TNF- $\alpha$  es mejor cambiar a otro fármaco de la misma clase que optimizar la dosis, como se demostró en el estudio realizado por Afif et al.<sup>17</sup>, en donde el cambio a otro agente anti-TNF- $\alpha$  en pacientes con ACF se asoció con una respuesta completa o parcial en el 92% de los pacientes, mientras que el aumento de la dosis solo tuvo respuesta en el 17% de los casos. Cuando se realiza cambio de anti-TNF- $\alpha$ , es conveniente agregar un inmunomodulador, pues se ha visto que es una intervención superior a la monoterapia con anti-TNF- $\alpha$ , en el caso de la monoterapia el 77% de los pacientes tuvieron falla clínica y en el 78% farmacocinética desfavorable, por otra parte, en el grupo de la terapia combinada con inmunomodulador solo el 22% tuvieron falla clínica o farmacocinética desfavorable<sup>13</sup>. Los títulos altos de ACF se relacionan con menor respuesta a la optimización, se ha identificado que los pacientes con anticuerpos dirigidos a ADA (ATA) de más de 4 microgramos por ml equivalente ( $\mu\text{g/ml-Eq}$ ) o ATI superiores a 9  $\mu\text{g/ml-Eq}$ , no respondieron a una mayor dosis del fármaco, con una especificidad del 90%<sup>18</sup>.

Las concentraciones subterapéuticas del fármaco son un problema no inmunomediado en la farmacocinética de los medicamentos biológicos. Las CF bajas se han asociado a un aumento en la inflamación de la EII, lo cual se refleja con elevaciones en la calprotectina fecal y la proteína C reactiva (PCR). Un estudio realizado por Carlsen et al.<sup>19</sup> evidenció que los pacientes con EC con concentraciones subterapéuticas de IFX tenían elevación de estos marcadores de inflamación. Sin embargo no encontraron esta asociación en pacientes con CUCI o cuando el fármaco en cuestión era el ADA. Esto probablemente se debió a que estos pacientes tenían más tiempo en remisión de la enfermedad.

En los pacientes con concentraciones subterapéuticas de IFX, aumentar la dosis se asocia a una respuesta clínica completa o parcial en el 86% de los pacientes, mientras que cambiar a otro agente anti-TNF- $\alpha$  tiene respuesta en el 33%<sup>17</sup>. En un estudio retrospectivo en un centro médico en Israel realizado entre 2009 y 2014 se encontró que los niveles séricos superiores a 5 ml de IFX y 7.1  $\mu\text{g/ml}$  de ADA se asocian a la cicatrización de la mucosa con un 85% de especificidad, y que las concentraciones superiores a 8  $\mu\text{g/ml}$  de IFX o 12  $\mu\text{g/ml}$  de ADA producen aumentos mínimos en la tasa de curación de la mucosa, lo que sugiere que estos valores podrían servir como una «ventana terapéutica» debido a que superar estos niveles produce una mejoría endoscópica poco significativa<sup>20</sup>.



**Figura 1.** Algoritmo para la conducta en el cambio de mecanismo de acción de la terapia biológica de acuerdo con el tipo de falla.

## Falla en la farmacodinámica

La falla en la farmacodinámica del tratamiento biológico en EII es resultado del empleo de un mecanismo de acción inadecuado que no regula las vías inflamatorias implicadas en la fisiopatología, que difiere entre un paciente y otro<sup>3,8</sup>. Del mismo modo, la respuesta al tratamiento médico puede variar entre pacientes. En los pacientes con concentración adecuada del biológico anti-TNF- $\alpha$ , con o sin ACF, se sugiere cambiar el mecanismo de acción por un fármaco no anti-TNF- $\alpha$ <sup>5,8,21</sup>. Otra causa de falla en la farmacodinámica de los medicamentos biológicos es el aclaramiento acelerado del fármaco por mecanismos no inmunomediados, tal es el caso de los pacientes con concentraciones séricas bajas de albúmina y PCR elevada, situación que se puede observar en pacientes con EII activa. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo multicéntrico, los pacientes con CUCI grave tenían niveles significativamente más bajos de CF comparados con los pacientes con CUCI moderada-grave ( $7.15 \pm 5.3$  frente a  $14.4 \pm 11.2$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $p = 0.007$ )<sup>22</sup>. En la figura 1 se ilustra el algoritmo para la conducta en el cambio de

mecanismo de acción de la terapia biológica de acuerdo con el tipo de falla.

## MONITORIZACIÓN DE BIOLÓGICOS

La MTF implica la medición de CF y ACF<sup>4</sup>. A medida que la terapia biológica evoluciona, han surgido nuevas estrategias para el seguimiento de esta. Desde su inicio como optimización empírica basada en síntomas, la MTF reactiva y más recientemente la MTF proactiva han cambiado el paradigma de la MTF. También se ha investigado el papel de la monitorización en las etapas de inducción, mantenimiento y desescalada del tratamiento biológico<sup>5</sup>.

### Monitorización basada en reactiva vs proactiva

Antes del desarrollo de la MTF, en caso de falta de respuesta al tratamiento biológico, después de descartar

problemas de adherencia o infecciones, la estrategia estándar era la optimización empírica de tratamiento, que incluía el aumento de la dosis, la reducción del intervalo entre las dosis, o el cambio a otro anti-TNF- $\alpha$  o a un biológico con un mecanismo de acción diferente cuando los pacientes reportaban empeoramiento de sus síntomas. Sin embargo se ha demostrado que esta estrategia se relaciona con una pérdida temprana de la respuesta terapéutica, niveles subóptimos o supratrapéuticos del fármaco, lo que resulta en costos más elevados y un mayor riesgo de efectos adversos<sup>23</sup>.

La MTF reactiva fue la primera alternativa disponible a la optimización empírica del tratamiento. Esta consiste en realizar la MTF solo cuando ocurre FRP o PRS. Un estudio que comparó la optimización empírica del tratamiento y la MTF reactiva en pacientes con EC tratados con IFX encontró que las tasas de remisión y respuesta eran similares, pero la MTF reactiva resultaba ser menos costosa y se asociaba con un menor porcentaje de uso de dosis altas de terapia biológica (41 frente a 54%)<sup>24</sup>. Adicionalmente, Kelly et al. demostraron que el uso de la MTF se asocia a tasas más altas de remisión endoscópica en pacientes con CUCI y EC tratados con IFX, donde hasta el 69% de los pacientes en los que se empleó la MTF obtuvieron la remisión endoscópica, en comparación con solo el 57% de los pacientes que no usaron MTF. En este mismo estudio se observó que la CF es un factor independiente a la remisión endoscópica, y la MTF se asociaba a niveles más altos de CF y menores de ACF<sup>25</sup>. En el centro de EII de McGill en Canadá, un estudio retrospectivo realizado entre 2014 y 2016 demostró que en pacientes con EC que experimentaron PRS con ADA, la MTF reactiva se asociaba a mejores desenlaces (menor calprotectina fecal, PCR y menor puntaje en los índices de actividad) a los 3, 6 y 12 meses, en comparación con la optimización de la terapia biológica basada en síntomas<sup>26</sup>. La MTF reactiva, por lo tanto, ofrece grandes ventajas frente a la optimización empírica y es valiosa para tomar de decisiones sobre cuándo optimizar el tratamiento o cuándo considerar la terapia combinada con inmunomoduladores o cambiar a otro fármaco con mecanismo de acción similar o diferente<sup>17</sup>.

La MTF proactiva implica ajustar la dosis del fármaco para alcanzar una concentración mínima objetivo, incluso en pacientes con una respuesta clínica adecuada o en remisión<sup>5</sup>. El estudio TAXIT (*Through Concentration Adapted Infliximab Treatment*) destacó que la MTF proactiva, con un objetivo de concentración de 3 a 7  $\mu\text{g/ml}$ , se asoció con menor riesgo de recaída y niveles más bajos de PCR en comparación con la optimización basada en síntomas<sup>27</sup>. Además, en el estudio PAILLOT (*Pediatric Crohn's Disease Adalimumab Level-based Optimization Treatment*) en pacientes pediátricos, se observó que la MTF proactiva se relaciona con mayor remisión libre de esteroides comparada con la MTF reactiva<sup>28</sup>. La MTF proactiva es especialmente relevante en pacientes con

enfermedad activa, ya que suelen tener niveles más bajos de albúmina y más altos de PCR, lo que facilita la depuración del fármaco. En estos casos, la MTF proactiva permite la detección temprana de CF bajas o la presencia de ACF para poder optimizar el tratamiento de manera oportuna<sup>22</sup>. Se necesitan más investigaciones para determinar la utilidad de MTF proactiva con biológicos diferentes a los anti-TNF- $\alpha$ <sup>4,5,8</sup>. Los consensos actuales recomiendan la MTF proactiva durante la inducción con anti-TNF- $\alpha$  y al menos una vez durante el mantenimiento<sup>4,5</sup>.

## Monitorización durante la terapia de inducción.

La terapia biológica ha surgido como una alternativa para los pacientes que no responden al manejo convencional<sup>2</sup>. Este hecho significa que los pacientes que inician tratamiento biológico a menudo tienen una enfermedad activa y una alta carga inflamatoria. Como se mencionó previamente, esto aumenta el riesgo de depurar los fármacos precozmente<sup>22</sup>. Además, la actividad de la enfermedad se asocia a generación de ACF. Estas situaciones en su conjunto aumentan la posibilidad de FRP durante el tratamiento de inducción<sup>4</sup>.

Se ha observado que la CF elevada al momento de la inducción se asocia a menor generación de ACF y curación de la mucosa. Esto se confirmó en un análisis retrospectivo en el que las CF mayores a 15  $\mu\text{g/ml}$  en la semana 6 y mayores a 2.1  $\mu\text{g/ml}$  en la semana 14 fueron factores independientes asociados con la curación de la mucosa<sup>29</sup>. La curación de la mucosa se asocia a mejores resultados clínicos a largo plazo, incluyendo una menor tasa de colectomía y menor fracaso del tratamiento biológico<sup>30</sup>. Por estas razones, la MTF proactiva durante la terapia de inducción es fundamental, ya que permite la optimización temprana del tratamiento y, por lo tanto, mejores desenlaces a corto y largo plazo<sup>4</sup>.

## Monitorización durante el mantenimiento

Por otro lado, ha surgido el concepto de «ventana terapéutica», que alude a un rango de CF por debajo del cual hay riesgo elevado de FRP y PRS, y por encima del cual no hay beneficios clínicos y solo se eleva el costo del tratamiento además de los efectos adversos de la terapia biológica<sup>4</sup>. Desafortunadamente las metas terapéuticas varían considerablemente entre los ensayos clínicos debido a las diferentes metas de tratamiento y al fenotipo de la enfermedad. Como se mencionará más adelante, existen fenotipos de la enfermedad en donde la elevada carga inflamatoria de la enfermedad requiere mayores CF lograr un tratamiento efectivo<sup>5</sup>.

## Monitorización durante el desescalamiento

En los pacientes con CF adecuada es conveniente considerar la reducción de la dosis del medicamento. Como se observó en el estudio TAXIT, superar 7 µg/ml de IFX no se relaciona con mejores desenlaces y solo aumentan los costos y el riesgo de complicaciones derivadas de la terapia biológica<sup>27</sup>. Un análisis *post hoc* del estudio SONIC con IFX encontró que la terapia combinada con inmunomoduladores no es necesaria cuando existen CF adecuadas. Además, la identificación oportuna de CF en niveles óptimos es útil para planificar el desescalamiento del tratamiento<sup>31</sup>. Por estas razones la MTF proactiva es una alternativa confiable para decidir cuándo desoptimizar el tratamiento y si la terapia combinada ya no es necesaria.

## BIOCOMPARABLES

El alto costo de los medicamentos biológicos ha aumentado la necesidad de medicamentos biocomparables más accesibles. Existe evidencia de que estos son igualmente efectivos y son recomendados por guías internacionales y mexicanas<sup>2</sup>. Afortunadamente, la MTF no necesita consideraciones especiales en el caso de los biocomparables. Un ensayo que midió la CF y ATI mediante LISA-TRAKER con el biosimilar de IFX SB2 mostró que la MTF de este medicamento es adecuada para el seguimiento<sup>32</sup>. La misma situación se da con el biosimilar CT-P13 (comercializado como Remsima o Inflectra), donde el inmunoensayo ligado a enzimas (ELISA) detecta la CF y ATI de forma adecuada, con niveles que correlacionan al IFX de patente (con nombre comercial Remicade) u otros biocomparables<sup>33,34</sup>. La medición de CF y ACF con LISA-TRAKER del biosimilar de ADA ABP501 es igualmente confiable para el seguimiento de pacientes tratados con este medicamento<sup>35</sup>. Sin embargo, la evidencia sobre la MTF con medicamentos biocomparables diferentes a los del IFX o ADA es limitada.

## CONDICIONES ESPECIALES

La inmunogenicidad es una determinante importante en la respuesta terapéutica, ya que la formación de ACF afecta la farmacocinética adecuada de los medicamentos biológicos. Sin embargo, la inmunogenicidad también está influenciada por variables genéticas, tal es el caso de genotipo HLA-DQA1\*05. Los estudios muestran que este genotipo está asociado con la formación de ATI y ATA de forma independiente de la edad, el sexo, la dosis empleada e incluso de la terapia combinada con inmunosupresores.

Esta asociación se ha visto especialmente en pacientes con EC<sup>36,37</sup>. Es importante considerar la existencia del genotipo HLA-DQA1\*05, pues existe un grupo de pacientes que no responden de manera adecuada a la terapia biológica anti-TNF-α con ADA o IFX a pesar del uso de inmunomoduladores<sup>36</sup>. Adicionalmente Choi et al.<sup>38</sup> identificaron que los portadores del polimorfismo de repetición en tándem de número variable en el receptor Fc neonatal tenían concentraciones más bajas de CF de IFX como resultado de la formación de ACF en pacientes con EI.

Otra consideración especial en la MTF se aplica a los pacientes con EC perianal fistulizante. Se sabe que estos pacientes tienen una elevada carga inflamatoria y en estudios transversales se ha visto que elevadas CF de anti-TNF-α se relacionan con tasas más altas de cierre de fístulas. A pesar de esto, aún se cuestiona el papel de la MTF en estos pacientes debido a que los estudios disponibles demuestran asociación, más no causalidad, ya que podrían existir otros factores que influyan en el cierre primario de las fístulas, como factores locales de estas<sup>39</sup>. Se ha sugerido a la MTF proactiva puede ser una herramienta útil para la correcta optimización de la terapia biológica que pueda conducir al cierre de las fístulas en EC. Actualmente se encuentra en curso el ensayo PROACTIVE, un estudio prospectivo, controlado y aleatorizado en donde se comparará la MTF proactiva contra la dosificación estándar. El resultado primario del estudio será el cierre de la fístula en la semana 32<sup>39</sup>.

## COSTO-EFECTIVIDAD

La EI es muy costosa, los precios de los medicamentos biológicos han superado incluso los costos de hospitalización, a pesar del uso de biosimilares<sup>40</sup>. Del mismo modo, la MTF es costosa y no siempre está disponible. Los elevados costos de la MTF han puesto en tela de juicio la costo-eficacia de su uso, lo que ha impulsado la realización de estudios que comparen la costo-eficacia entre las diferentes estrategias de MTF. Algunas de las medidas utilizadas para valorar la costo-eficacia incluyen los costos totales, ahorro de costos, años de vida ajustados por calidad (AVAC) y la relación de costo-eficacia incremental (RCEI)<sup>40,41</sup>.

En una revisión sistémica que seleccionó 12 artículos con la lista de verificación CHEERS, se encontró que la MTF proactiva logró un ahorro de costos entre 558 y 196,394 euros al año comparada con la MTF reactiva. La MTF proactiva consiguió ahorrar entre 1,391 y 15,243,350 euros por año cuando se comparó con una estrategia empírica. Por su parte, se ahorró 26,260,059 euros al año cuando se usó MTF reactiva en vez de la estrategia empírica<sup>41</sup>. Además, el AVAC osciló entre 0.63 y 0.82 para una estrategia MTF proactiva,

0.73 a 0.80 para una estrategia MTF reactiva y de 0.65 a 0.84 para una estrategia empírica<sup>41</sup>. En un estudio multicéntrico, aleatorizado y a ciegas realizado en Dinamarca en pacientes con PRS que utilizaban IFX no se observaron diferencias en las tasas de respuesta entre la MTF y la optimización empírica, pero se observó que el uso de la MTF redujo los costos en un 34%<sup>42</sup>. En el estudio TAXIT, todos los pacientes recibieron de forma inicial MTF proactiva para mantener una concentración de IFX en un rango de 3 a 7 µg/ml y luego se distribuyeron aleatoriamente para recibir MTF proactiva o reactiva. Después de un año, se observó que los pacientes que recibieron MTF proactiva experimentaron menos recaídas, una reducción de costos del 1.4% (300 euros), mayor AVAC y más permanencia con el medicamento<sup>27</sup>.

Existen pocos estudios que valoren la costo-eficacia de la MTF con biológicos diferentes al IFX. Por ejemplo, un estudio que empleó el modelo Markov de simulación de datos para estimar los resultados de la MTF proactiva frente a la MTF reactiva en pacientes pediátricos con EC tratados con ADA, encontró que la MTF proactiva ahorró 0.1960 AVAC<sup>43</sup>.

## NECESIDADES Y PERSPECTIVAS A FUTURO

A pesar de que la MTF ha revolucionado la optimización de la terapia biológica, especialmente la del tratamiento anti-TNF- $\alpha$ , aún existen barreras para su interpretación adecuada y necesidades no resueltas, como la disponibilidad de estudios con resultados rápidos, monitorización personalizada basada en la farmacogenética de cada paciente y la monitorización de medicamentos diferentes a los anti-TNF- $\alpha$ <sup>44</sup>.

## METAS ÓPTIMAS DE CONCENTRACIÓN

Las metas terapéuticas son dependientes del desenlace esperado y de características intrínsecas del comportamiento de la EII, como la elevada carga inflamatoria que conlleva una EC fistulizante o una CUCI más extensa. Por esta razón es difícil establecer metas que puedan usarse universalmente, ya que es necesaria la personalización de metas adecuadas a cada paciente<sup>44</sup>. Con los estudios disponibles se puede consensuar que mientras existan mayores CF, mejores desenlaces habrá<sup>45</sup> y que las elevadas CF son cruciales al inicio de la enfermedad para prevenir formación de ACF<sup>4,29</sup>, especialmente en pacientes con enfermedad muy activa o con elevada carga inflamatoria<sup>22</sup>. Establecer metas es una necesidad difícil, pero esencial para mejores desenlaces en los pacientes<sup>44</sup>.

## ARMONIZACIÓN DE ENSAYOS ELISA Y OTROS

Los ensayos disponibles para la MTF son el ELISA, el radioinmunoensayo (RIA), el ensayo de cambio de movilidad homogénea y el inmunoensayo de electroquimioluminiscencia, siendo el ELISA el más empleado. Los resultados de ACF y CF pueden ser diferentes entre los diferentes tipos de ensayos, al igual que las unidades empleadas entre los estudios. Por esta razón es importante establecer un consenso en estas características<sup>23,44</sup>. A pesar de esta variabilidad, hay evidencia de que la diferencia entre los ensayos es clínicamente irrelevante. Un análisis *post hoc* de un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con EC en tratamiento con IFX encontró una correlación adecuada entre las pruebas ELISA y RIA ( $r$  de Pearson: 0.91-0.97,  $p < 0.0001$ ) para evaluar la CF. Sin embargo existieron diferencias en la detección de ACF. A pesar de esto, no hubo diferencias en la clasificación del mecanismo de fallo subyacente y, por lo tanto, en la conducta clínica en cada caso, que es principal objetivo de la MTF<sup>45</sup>. Los consensos y guías recomiendan utilizar la misma prueba en el mismo paciente<sup>5,8</sup>. Aun así, se ha propuesto la implementación de calibradores universales para la medición de ACF y así estandarizar los ensayos disponibles<sup>44</sup>.

## RETRASO ENTRE EL ESTUDIO Y RESULTADOS

Se ha reconocido que la MTF temprana y oportuna tiene beneficios diversos en los desenlaces del tratamiento médico con anti-TNF- $\alpha$ . Desafortunadamente, las pruebas empleadas requieren tiempos de procesamiento prolongados. Por esta necesidad han surgido pruebas rápidas con capacidad de implementarse en las unidades de infusión de medicamentos o en el consultorio médico, permitiendo tomar decisiones de forma temprana<sup>44</sup>. Las pruebas rápidas disponibles se basan en un ensayo rápido de flujo lateral (LFA). El LFA tiene una excelente concordancia con la prueba ELISA. En un estudio se puso a prueba en pacientes con CUCI con actividad endoscópica en tratamiento con IFX, con coeficientes de correlación intraclase y de Pearson de 0.95 y 0.95 durante la inducción y de 0.93 y 0.87 durante la terapia de mantenimiento, respectivamente, y con la ventaja de proporcionar resultados en tan solo 20 minutos<sup>46</sup>. Las pruebas rápidas usando LFA han sido empleadas con éxito usando ADA<sup>47</sup>, aunque existe poca información sobre su uso con otros medicamentos anti-TNF- $\alpha$ , biológicos dirigidos a IL o integrinas. Es importante destacar que las pruebas rápidas para la MTF no se encuentran disponibles en México.

## MONITORIZACIÓN PERSONALIZADA

Existen múltiples variables que pueden condicionar una respuesta adecuada o deficiente a los fármacos, como las concentraciones séricas de PCR y albúmina<sup>22</sup>, el índice de masa corporal<sup>44</sup>, la carga inflamatoria, la inmunogenicidad<sup>10</sup>, el uso de concomitante de inmunomoduladores<sup>16</sup>, el HLA-DQA1\*05<sup>36,37</sup> o polimorfismos del gen del receptor Fc neonatal<sup>38</sup>. Estas consideraciones, junto a los hallazgos en la CF y formación de ACF permiten la toma de decisiones basadas en el «modelo farmacocinético». No obstante, el panorama de toma de decisiones podría ampliarse incluyendo la farmacogenética y la medicina personalizada<sup>44</sup>.

La farmacogenética se refiere al estudio del efecto de la herencia sobre la variación individual en las respuestas a los fármacos. Se han estudiado múltiples genotipos implicados en la variabilidad de respuesta a fármacos anti-TNF- $\alpha$  en pacientes con EII, destacan genotipos como la caspasa 9 TT o Fas ligando 843 CC/CT, con respuestas del 66.7 y 74.7% respectivamente. Esta gran variabilidad ha motivado la búsqueda de biomarcadores que permitan una medicina personalizada basada en la fisiopatología individual de cada paciente<sup>21</sup>.

## MONITORIZACIÓN DE OTROS BIOLÓGICOS

La mayoría de los ensayos clínicos y estudios disponibles se centran en medicamentos anti-TNF- $\alpha$ , especialmente con IFX y ADA. La información de la MTF en relación con otros anti-TNF- $\alpha$  con CZP y GOL es limitada, y aún es menor la evidencia respecto a la MTF con medicamentos biológicos diferentes a los anti-TNF- $\alpha$ <sup>2</sup>.

### Monitorización de certolizumab pegol y golimumab

Un estudio de relación exposición-respuesta en pacientes con EC tratados con CZP mostró que las CF elevadas (más de 36.1  $\mu\text{g/ml}$ ) en las semanas 2, 4 y 6 se relacionan con respuesta clínica, remisión, PCR menor a 5 mg/l y calprotectina fecal menor a 250  $\mu\text{g/g}$  en la semana 6<sup>48</sup>. Otro estudio destacó que las CF altas en la semana 8 predicen una respuesta endoscópica ( $p = 0.0016$ ) y la remisión ( $p = 0.0302$ ) en la semana 10<sup>49</sup>, lo que respalda la utilidad de la MTF en el tratamiento con CZP.

El GOL es AM humano y se ha visto que una exposición adecuada al fármaco resulta en una mejor respuesta clínica. Hay evidencia que respalda el uso de la MTF en el tratamiento con GOL, por ejemplo, Detrenz et al. pusieron en evidencia que a las 14 semanas los pacientes que

tuvieron mayor CF evaluada con una prueba ELISA, tuvieron una respuesta clínica parcial en comparación con los que no tuvieron respuesta<sup>50</sup>.

### Monitorización de biológicos no anti-TNF- $\alpha$

Los estudios de MTF con fármacos con mecanismos de acción no anti-TNF- $\alpha$ , como el VDZ o el UST son limitados, principalmente son de relación exposición-respuesta.

En una cohorte retrospectiva realizada en Bélgica con 179 pacientes con CUCI y EC, los pacientes que alcanzaron concentraciones mínimas de VDZ de más de 30.0  $\mu\text{g/ml}$  en la semana 2, más de 24.0  $\mu\text{g/ml}$  en la semana 6 y más de 14.0  $\mu\text{g/ml}$  durante el mantenimiento, tenían una mayor probabilidad de alcanzar criterios de eficacia del fármaco<sup>51</sup>. De igual forma, en el estudio GEMINI 1 se observó que en la semana 6 tras la inducción, los pacientes en el cuartil inferior de CF (menos de 17  $\mu\text{g/ml}$ ) tuvieron menor remisión clínica (6%) y menor curación de la mucosa (20.1%), a diferencia de los pacientes en el cuartil superior de CF (más de 35.7  $\mu\text{g/ml}$ ), que tuvieron mayor remisión clínica (37%) y curación de la mucosa (62.9%). En los estudios GEMINI 1 y 2 la inmunogenicidad creada hacia el VDZ fue alrededor del 4%, y solo en el 1% fue persistente. Sin embargo, se observó que subía hasta el 12% en el brazo de pacientes que descontinuaron el medicamento (por medicamento placebo), lo que indica que las CF bajas pueden ser un mecanismo subyacente para la formación de anticuerpos contra VDZ, al igual que con los anti-TNF- $\alpha$ <sup>52</sup>.

En un estudio en donde se recopilaban datos de los estudios UNITI1 y UNITI2 de inducción y mantenimiento con UST en EII, se observó que las concentraciones séricas del fármaco son proporcionales a la dosis, sin importar el uso concomitante de inmunomoduladores, además de que se asocian a la eficacia del tratamiento<sup>53</sup>. El UST es un AM considerado poco inmunogénico, ya que en el estudio CERTIFI solo el 0.7% de 427 pacientes desarrollaron ACF. En el estudio PHOENIX-2 realizado en pacientes con artritis psoriásica, se encontraron ACF solo en el 2% de los pacientes respondedores a comparación del 12.7% de los pacientes con respuesta parcial<sup>53</sup>. Aunque en este estudio no se incluyeron pacientes con EII, refleja la relación que existe entre la CF del UST y la formación de ACF.

## CONCLUSIONES

La era de los medicamentos biológicos ha revolucionado la medicina y el manejo de la EII no es la excepción, permitiendo así que los enfoques de la investigación se dirijan

hacia la medicina personalizada. Sin embargo, el uso de estos ha traído problemas como la falla al tratamiento por diferentes mecanismos. En consecuencia, la MTF ha surgido como una herramienta de vital importancia para hacer frente a esta problemática. Permite comprender los mecanismos causantes del fracaso terapéutico y conducir hacia una conducta adecuada en cada paciente. La vigilancia del tratamiento con biológicos ha evolucionado desde una estrategia basada en la optimización empírica cuando hay síntomas de EI, hasta la MTF reactiva y más recientemente la MTF proactiva. Adicionalmente, la MTF permite ahorrar costos derivados del tratamiento biológico, que, como se sabe, han encarecido el tratamiento de la EI.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2017;390:2769-78.
- Yamamoto-Furusho JK, Bosques-Padilla FJ, Martínez-Vázquez MA. Segundo Consenso Mexicano de terapia biológica y moléculas pequeñas en enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Gastroenterol Mex*. 2021;86:70-85.
- Yamamoto-Furusho JK. Inflammatory bowel disease therapy. *Curr Opin Gastroenterol*. 2018;34:187-93.
- Papamichael K, Vande Casteele N, Ferrante M, et al. Therapeutic drug monitoring during induction of anti-tumor necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1510-5.
- Cheifetz AS, Abreu MT, Afif W, et al. A comprehensive literature review and expert consensus statement on therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2021;116(10):2014-25.
- Ben-Horin S, Kopylov U, Chowers Y. Optimizing anti-TNF treatments in inflammatory bowel disease. *Autoimmun Rev*. 2014;13:24-30.
- Papamichael K, Gils A, Rutgeerts P, et al. Role for therapeutic drug monitoring during induction therapy with TNF antagonists in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21:182-97.
- Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, et al. Appropriate therapeutic drug monitoring of biologic agents for patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1655-68.e3.
- Kennedy NA, Heap GA, Green HD, et al. Predictors of anti-TNF treatment failure in anti-TNF-naïve patients with active luminal Crohn's disease: a prospective, multicentre, cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019;4:341-53.
- Vermeire S, Gils A, Accossato P, et al. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:1756283X17750355.
- Genaro LM, Gomes LEM, Franceschini APMF, et al. Anti-TNF therapy and immunogenicity in inflammatory bowel diseases: a translational approach. *Am J Transl Res*. 2021;13:13916-30.
- Mazumdar S, Greenwald D. Golimumab. *MAbs*. 2009;1:422-31.
- Roblin X, Williet N, Boschetti G, et al. Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomised trial. *Gut*. 2020;69:1206-12.
- Arieira C, Dias de Castro F, Cúrdia Gonçalves T, et al. Combination therapy in inflammatory bowel disease patients: do we need to maximize the dose of azathioprine? *Scand J Gastroenterol*. 2020;55:920-23.
- Papamichael K, Vajravelu RK, Osterman MT, et al. Long-term outcome of infliximab optimization for overcoming immunogenicity in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2018;63:761-7.
- Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:444-7.
- Afif W, Loftus EV Jr, Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1133-9.
- Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to infliximab or adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015;13:522-530.e2.
- Carlsen A, Omdal R, Leitaø KØ, et al. Subtherapeutic concentrations of infliximab and adalimumab are associated with increased disease activity in Crohn's disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2018;11:175628481875993.
- Ungar B, Levy I, Yavne Y, et al. Optimizing anti-TNF-α therapy: Serum levels of infliximab and adalimumab are associated with mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:550-557.e2.
- Yamamoto-Furusho J. Pharmacogenetics in inflammatory bowel disease: understanding treatment response and personalizing therapeutic strategies. *Pharmacogenomics Pers Med*. 2017;10:197-204.
- Ungar B, Mazor Y, Weissshof R, et al. Induction infliximab levels among patients with acute severe ulcerative colitis compared with patients with moderately severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016;43:1293-9.
- Albader F, Golovics PA, Goncz L, et al. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: The dawn of reactive monitoring. *World J Gastroenterol*. 2021;27:6231-47.
- Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, et al. A test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with Crohn's disease who lose responsiveness to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:654-66.
- Kelly OB, Donnell SO, Stempak JM, et al. Therapeutic drug monitoring to guide infliximab dose adjustment is associated with better endoscopic outcomes than clinical decision making alone in active inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23:1202-9.
- Restellini S, Chao CY, Lakatos PL, et al. Therapeutic drug monitoring guides the management of Crohn's patients with secondary loss of response to adalimumab. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:1531-8.
- Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2015;148:1320-1329.e3.
- Assa A, Matar M, Turner D, et al. Proactive adalimumab trough measurements increase corticosteroid-free clinical remission in paediatric patients with Crohn's disease: the paediatric Crohn's disease adalimumab-level-based optimisation treatment (PAILOT) trial. *J Crohns Colitis*. 2019;13:S012-S013.
- Papamichael K, Van Stappen T, Vande Casteele N, et al. Infliximab concentration thresholds during induction therapy are associated with short-term mucosal healing in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14:543-9.
- Laharie D, Filippi J, Roblin X, et al. Impact of mucosal healing on long-term outcomes in ulcerative colitis treated with infliximab: a multicenter experience. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37:998-1004.
- Colombel JF, Adedokun OJ, Gasink C, et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine improves infliximab pharmacokinetic features and efficacy: A post hoc analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17:1525-1532.e1.
- Jentzer A, Berger AE, Labetoulle R, et al. Evaluation of infliximab and anti-infliximab LISA-TRACKER immunoassays for the therapeutic drug monitoring of SB2 infliximab biosimilar. *Ther Drug Monit*. 2018;40:749-53.
- Afonso J, de Sousa HT, Rosa I, et al. Therapeutic drug monitoring of CT-P13: a comparison of four different immunoassays. *Therap Adv Gastroenterol*. 2017;10:661-71.
- Gils A, Van Stappen T, Dreesen E, et al. Harmonization of infliximab and anti-infliximab assays facilitates the comparison between originators and biosimilars in clinical samples. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22:969-75.
- Francois F, Naimi L, Roblin X, et al. Adalimumab and anti-adalimumab LISA-TRACKER immunoassays performance criteria for therapeutic drug monitoring of adalimumab-amgen biosimilar (ABP501). *BMC Immunol*. 2021;22:81.
- Wilson A, Peel C, Wang Q, et al. HLA-DQA1\*05 genotype predicts anti-drug antibody formation and loss of response during infliximab therapy for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51:356-63.
- Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, et al. HLA-DQA1\*05 carriage associated with development of anti-drug antibodies to infliximab and adalimumab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2020;158:189-99.
- Choi B, Sey M, Ponich T, et al. Decreased infliximab concentrations in patients with inflammatory bowel disease who carry a variable number tandem repeat polymorphism in the neonatal Fc receptor or variant HLA-DQA1\*05. *Inflamm Bowel Dis*. 2023;29:437-43.
- Zulqarnain M, Deepak P, Yarur AJ. Therapeutic drug monitoring in perianal fistulizing Crohn's disease. *J Clin Med*. 2022;11:1813.
- McNeill RP, Barclay ML. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Pharmacol*. 2020;55:41-6.

41. Marquez-Megias S, Nalda-Molina R, Sanz-Valero J, et al. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: A systematic review. *Pharmaceutics*. 2022;14:1009.
42. Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen OØ, et al. Individualised therapy is more cost-effective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut*. 2014;63:919-27.
43. Yao J, Jiang X, You JHS. Proactive therapeutic drug monitoring of adalimumab for pediatric Crohn's disease patients: A cost-effectiveness analysis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36:2397-407.
44. Papamichael K, Afif W, Drobne D, et al. Therapeutic drug monitoring of biologics in inflammatory bowel disease: unmet needs and future perspectives. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022;7:171-85.
45. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, et al. Clinical implications of measuring drug and anti-drug antibodies by different assays when optimizing infliximab treatment failure in Crohn's disease: Post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:1055-64.
46. Van Stappen T, Bollen L, Vande Casteele N, et al. Rapid test for infliximab drug concentration allows immediate dose adaptation. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7:e206.
47. Verstockt B, Moors G, Bian S, et al. Influence of early adalimumab serum levels on immunogenicity and long-term outcome of anti-TNF naive Crohn's disease patients: the usefulness of rapid testing. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;48:731-9.
48. Vande Casteele N, Feagan BG, Vermeire S, et al. Exposure-response relationship of certolizumab pegol induction and maintenance therapy in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47:229-37.
49. Colombel J, Sandborn WJ, Allez M, et al. Association between plasma concentrations of certolizumab pegol and endoscopic outcomes of patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014;12:423-31.e1.
50. Detrez I, Dreesen E, Van Stappen T, et al. Variability in golimumab exposure: A 'real-life' observational study in active ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2016;10:575-81.
51. Dreesen E, Verstockt B, Bian S, et al. Evidence to support monitoring of vedolizumab trough concentrations in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018;16:1937-1946.e8.
52. Restellini S, Khanna R, Afif W. Therapeutic drug monitoring with ustekinumab and vedolizumab in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2018;24:2165-72.
53. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, et al. Pharmacokinetics and exposure response relationships of ustekinumab in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2018;154:1660-71.



## CAPÍTULO 8

# Pancreatitis autoinmune. Ejemplo de enfermedad mediada por IgG4

Luis Federico Uscanga-Domínguez y Mario Peláez Luna

### INTRODUCCIÓN

La pancreatitis autoinmune es una variedad relativamente rara de pancreatitis crónica que se caracteriza por una respuesta inmunoinflamatoria en páncreas y, en algunos casos, afectación de otros órganos y sistemas. La lesión histopatológica distintiva es fibrosis irregular que semeja los radios de una rueda (estoriforme) acompañada por infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos y células plasmáticas positivas para inmunoglobulina G4 (IgG4) y flebitis obliterante<sup>1</sup>. Actualmente se reconocen tres variedades que difieren en epidemiología, historia natural y presentación clínica (Tabla 1):

- Pancreatitis autoinmune tipo I, también llamada linfoplasmocítica esclerosante asociada a trastornos relacionados con IgG4.
- Pancreatitis autoinmune tipo II, conocida como ductocéntrica por el patrón histopatológico que la distingue. Suele afectar solo a páncreas y puede asociarse con colitis ulcerosa crónica idiopática.
- Pancreatitis autoinmune tipo III, secundaria a medicamentos inhibidores de punto de control.

### PANCREATITIS AUTOIMMUNE TIPO I

Trastornos relacionados con IgG4 es una condición inmunoinflamatoria que afecta a varios órganos y sistemas. De acuerdo con su distribución se reconocen cuatro fenotipos: a) enfermedad pancreato-biliar; b) afección retroperitoneal (fibrosis retroperitoneal y aortitis); c) enfermedad localizada en cabeza y cuello (hipofisitis, tiroiditis de Riedel, sinusitis, mastoiditis, pseudotumor orbitario, paquimeningitis, linfadenomegalia cervical), y d) síndrome de Mikulics (infiltración de glándulas lacrimales y salivales) con afección sistémica (torácica, renal). En este último grupo se reportan los niveles más altos de IgG4 en sangre, mientras que los más bajos se han encontrado en la variedad retroperitoneal<sup>2</sup>.

Esta pancreatitis es más común en hombres que en mujeres (3:1) y más en la séptima década de la vida. Se estima que un 5 a 10% presentan pancreatitis aguda.

El diagnóstico se establece con base en los estudios de imagen, serología y la afectación de otros órganos. Por imagen, lo más característico es el crecimiento difuso de páncreas con un halo periférico hipodenso y la pérdida de lobularidad (Fig. 1, Tabla 2). Otras características incluyen: retardo en la captación de medio de contraste, hiperintensidad de las paredes del conducto colédoco, estenosis del conducto pancreático principal que no causa dilatación significativa de la parte no afectada, así como paredes hiperecogénicas que pueden observarse en ultrasonido endoscópico, tomografía axial computarizada trifásica de páncreas o resonancia magnética nuclear<sup>4</sup>.

La elevación sérica de IgG4 de al menos dos veces por arriba del nivel de referencia, así como la afectación de otros órganos junto con el aspecto de páncreas en los estudios de imagen suele ser suficientes para establecer el diagnóstico. En algunos casos es necesario apoyarse de ultrasonido endoscópico con toma de biopsia o en la respuesta al tratamiento con esteroides que suele ser tan contundente y rápida que se dice que si esta no se aprecia en las primeras dos a cuatro semanas, se debe pensar en otras posibilidades diagnósticas. Es importante señalar que elevaciones discretas en sangre de IgG4 pueden encontrarse entre el 10 y el 15% de los casos con adenocarcinoma pancreático<sup>5</sup>.

El diagnóstico se confirma con la respuesta al tratamiento a base de esteroides que de manera convencional se define como mejoría radiológica dos semanas después de su inicio.

### Fisiopatogenia

No se conocen los mecanismos que condicionan la respuesta inmunoinflamatoria en los trastornos relacionados con IgG4. Se sabe que intervienen componentes tanto de la inmunidad innata como de la adaptativa.

**Tabla 1. Características de pancreatitis autoinmune tipo I (linfoplasmocítica esclerosante) y tipo II (ductocéntrica)**

| Características                     | Linfoplasmocítica esclerosante | Idiopática ductocéntrica |
|-------------------------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Edad                                | 7.ª década                     | 5.ª década               |
| Sexo                                | > Hombres (75%)                | Igual                    |
| Afectación de otros órganos/IgG4    | Presente (50%)                 | Ninguna                  |
| Asociación con EII                  | Baja                           | Alta (10-20%)            |
| Niveles de IgG4 en sangre           | 66%                            | 25%                      |
| Infiltración linfoplasmocitaria     | Presente                       | Presente                 |
| Fibrosis arremolinada (estoriforme) | Presente                       | Presente                 |
| Flebitis obliterante                | Presente                       | Ausente                  |
| Lesión granulocítica epitelial      | Ausente                        | Presente                 |
| Inflamación periductal              | Presente                       | Presente                 |
| Células IgG4+                       | > 10 x campo                   | < 10 por campo           |
| Respuesta a esteroides              | Alta (100%)                    | Alta (100%)              |
| Recidiva                            | > 60%                          | <10%                     |

EII: enfermedad inflamatoria intestinal; IgG4: inmunoglobulina G4.

**Figura 1.** Imagen típica de pancreatitis autoinmune tipo 1. Hiperintensidad de las paredes de conducto colédoco, páncreas en forma de «salchicha» y estenosis alargada de colédoco intrapancreático.

Los receptores tipo *toll* (TLR, *toll-like receptors*) son parte esencial de la inmunidad innata. TLR-7 se sobreexpresa en glándulas salivales de enfermos con pancreatitis autoinmune y en macrófagos M2 CD136+ que producen interleucina (IL) 33, una citocina nuclear que se expresa de manera constitutiva en tejidos expuestos a estímulos ambientales y que se activa en procesos inflamatorios activando a fibroblastos y, por tanto, generando fibrosis.

El papel de las células dendríticas plasmocitoides se ha demostrado en modelos experimentales de pancreatitis autoinmune. Aunque relativamente escasas en condiciones normales, las células dendríticas son la fuente principal de interferón tipo I y es una importante estirpe celular para el control de infecciones. En modelos murinos activan la producción de IL-33, cuyo papel patogénico se refleja en su capacidad para montar una respuesta aberrante de las células ayudadoras (Th) 2 con la producción de IL-4 e IL-13. Tanto el interferón-1 como la IL-13 se han encontrado elevadas en tejido y sangre de personas con trastornos relacionados con IgG4<sup>6</sup>.

En pancreatitis autoinmune, la IL-33 promueve la activación de células Th2, células Th1, células linfoides innatas del grupo 2 y también células T reguladoras (Treg). En este sentido, llama la atención que una respuesta Th2 con abundancia de Treg no es el patrón más común en enfermedades autoinmunes y sí, en cambio, el que se describe en reacciones alérgicas.

En este entramado complejo no se conoce con certeza qué papel juega la IgG4, una inmunoglobulina antiinflamatoria con pobre capacidad para formar complejos inmunitarios grandes y activar complemento que, sin embargo, se han observado en personas con pancreatitis autoinmune que, además, muestran niveles altos de IgG1. En todo caso, la elevación de IgG4 sería respuesta a un estímulo antigénico continuo provocado por uno o más agentes que hasta ahora no se han encontrado. Se proponen productos de alteraciones en microbiota intestinal o de proteínas producidas o presentes en páncreas como lactoferrina, carboxipeptidasas o proteínas de unión de hierro, cuyos anticuerpos se han encontrado en personas con pancreatitis autoinmune<sup>7</sup>.

Tabla 2. Criterios de diagnóstico para pancreatitis autoinmune

| Criterio               | Nivel 1                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Nivel 2                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Parénquima             | Típico: crecimiento difuso con retraso en realce al contraste IV                                                                                                                                                                                                                                   | Indeterminado: crecimiento focal/segmentario con retraso en realce al contraste IV                                                                                                                                                                                   |
| Conducto               | Estenosis larga (> 1/3) o segmentaria sin dilatación                                                                                                                                                                                                                                               | Estenosis segmentaria/focal con dilatación leve (< 5 mm)                                                                                                                                                                                                             |
| Serología              | IgG4 < dos veces valor de referencia                                                                                                                                                                                                                                                               | IgG4 = 1-2 veces nivel de referencia                                                                                                                                                                                                                                 |
| Otros órganos          | Histología. 1. Infiltrado linfo-plasmocitario con fibrosis sin infiltración granulocítica, 2. Flebitis obliterante, 3. Fibrosis esteriforme, 4. > 10 células plasmáticas IgG4 + Imagen. 1. Estenosis en vías biliares intra/extrahepáticas segmentarias, 2. Estenosis de colédoco intrapancreático | Histología de otros órganos incluyendo de vías biliares. 1. Infiltrado linfo-plasmocitario con fibrosis sin infiltración granulocítica. 2. > 10 células plasmáticas IgG4 + Imagen. 1. Crecimiento simétrico de glándulas con salivales/lacrimales, 2. Afección renal |
| Histología de páncreas | Al menos 3 de: 1. Infiltrado linfo-plasmocitario sin infiltración granulocítica, 2. Flebitis obliterante, 3. Fibrosis esteriforme, 4. > 10 células IgG4 +                                                                                                                                          | Al menos 2 criterios                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Tratamiento            | Respuesta rápida (< 2 semanas)                                                                                                                                                                                                                                                                     | Igual a nivel 1                                                                                                                                                                                                                                                      |

IgG4: Inmunoglobulina G4; IV: intravenoso.  
Adaptada de Shimosegawa et al., 2011<sup>1</sup>.

## PANCREATITIS AUTOIMMUNE TIPO II

Afecta a hombres y mujeres entre la cuarta y quinta década de la vida. A diferencia del tipo I, en esta no se presentan elevaciones séricas de IgG4 y solo el 25% de casos la expresan en tejido; tampoco existe afectación de otros órganos, aunque se ha descrito una fuerte asociación con colitis ulcerosa crónica idiopática (25%). El porcentaje de enfermos que presenta pancreatitis aguda es mayor (hasta el 50%) e interesantemente menos del 10% de los casos recurren después de recibir esteroides (Tabla 2).

Histológicamente se caracteriza por lesiones granulocíticas epiteliales y un infiltrado por neutrófilos intraluminales e intraepiteliales que afectan principalmente ductos de mediano y pequeño calibre, los cuales se obliteran; la cantidad de células plasmáticas positivas para IgG4 es menor a 10 células por campo o inexistente.

El diagnóstico se complica ante la ausencia de biomarcadores y la nula afectación de otros órganos. La imagen típica en pancreatitis tipo 1 es engañosa en casos de pancreatitis autoinmune ductocéntrica y con frecuencia se presta al diagnóstico diferencial con cáncer de cabeza de páncreas. Ante este escenario es prudente considerar que toda masa pancreática es neoplasia hasta no demostrar, mediante estudio histológico, las características propias de la pancreatitis ductocéntrica, que lamentablemente no es fácil de obtener mediante biopsia por aspiración y requiere de biopsia guiada por ultrasonido endoscópico que proporcione material suficiente para analizar la estructura del tejido pancreático.

En un estudio reciente con 79 casos que recibieron pancreatoduodenectomía por tumor en cabeza de páncreas el 20% mostraron en la piza quirúrgica datos histológicos típicos de pancreatitis autoinmune tipo II. Los factores asociados con el diagnóstico de pancreatitis ductocéntrica fueron

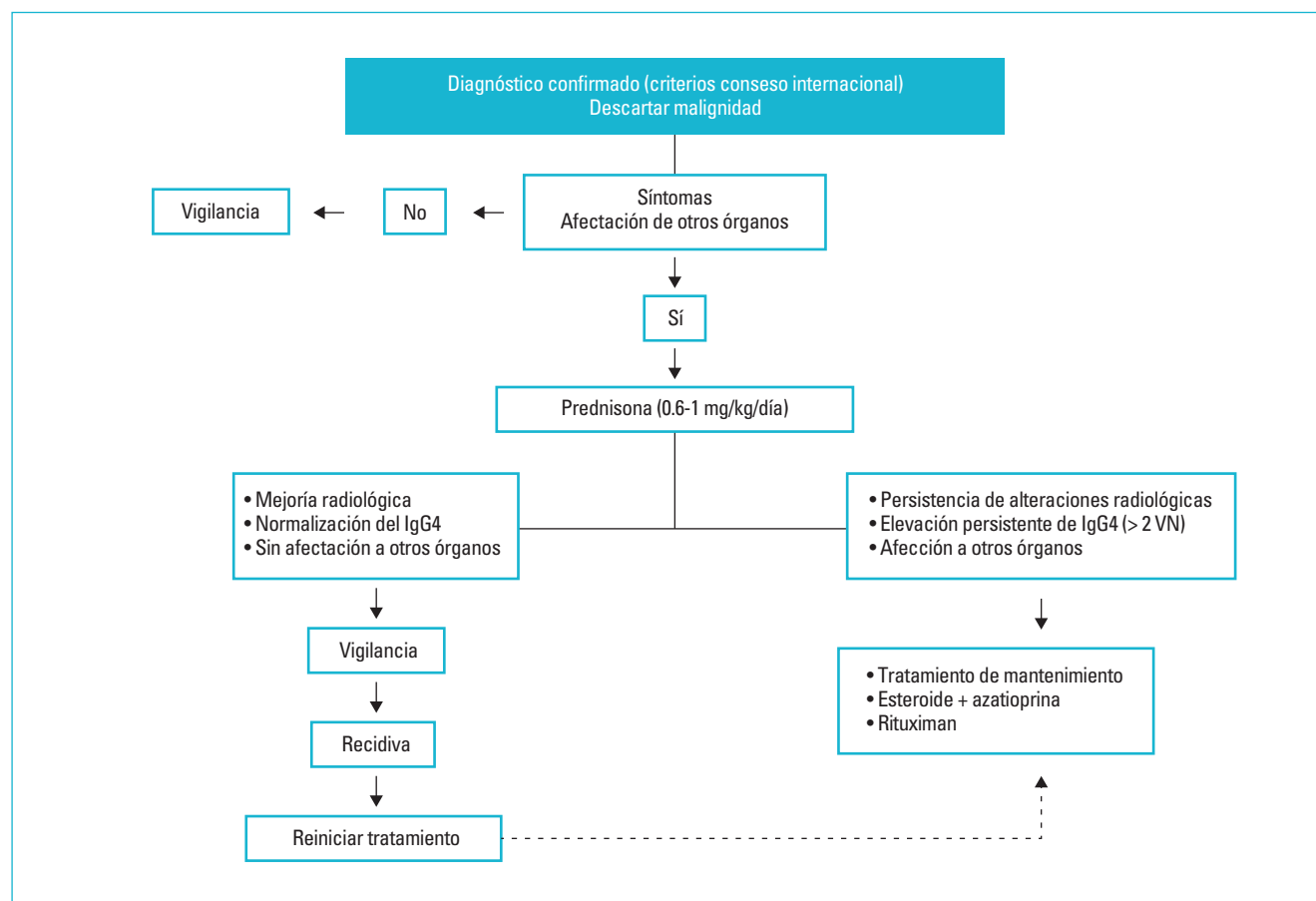
la ausencia de dilatación del conducto pancreático principal a pesar de la existencia de un tumor en cabeza de páncreas, historia de pancreatitis aguda y la presencia de otras enfermedades autoinmunes<sup>8</sup>.

## Fisiopatogenia

Los mecanismos patogénicos en esta variedad de pancreatitis autoinmune se conocen aún menos. En el infiltrado inflamatorio de enfermos con pancreatitis ductocéntrica se ha encontrado incremento de linfocitos y de citocinas inflamatorias e IL-17A, IL-21, IL-22 e IL-23. Estudios recientes han encontrado sobreexpresión de IL-8 en tejido pancreático. La principal función de esta linfocina es la quimioatracción de neutrófilos y angiogénesis. De manera intrigante, también se describe en criptas colónicas de enfermos con colitis ulcerosa crónica idiopática, estableciendo con esto el posible vínculo entre estas dos entidades inmunomediadas. Por otro lado, también se sugiere una base genética, al mostrar en algunas personas con pancreatitis autoinmune tipo 2 mutaciones en el gen de enfermedad poliquística renal-hepática tipo 1 y en el gen de neoplasia endocrina múltiple<sup>6</sup>.

## PANCREATITIS AUTOIMMUNE TIPO III

Los anticuerpos monoclonales dirigidos contra las proteínas reguladoras de la respuesta inmunitaria citotóxica mediada por linfocitos T (*check-point proteins*), que en condiciones normales evitan autoinmunidad, han revolucionado el tratamiento de las personas con cáncer. Varias neoplasias logran «secuestrar» estas proteínas, evadiendo con ello la respuesta inmunitaria generada por el huésped. De



**Figura 2.** Algoritmo de tratamiento propuesto por el consenso internacional de diagnóstico y tratamiento, con una modificación (el consenso indica que en caso de intolerancia a esteroide se utilice rituximab). VN: valor normal; IgG4: inmunoglobulina G4. *Adaptada de Okazaki et al., 2017<sup>3</sup>.*

esta forma, el tratamiento encaminado a restaurar la función de la proteína citotóxica 4 asociada a linfocitos, proteína de receptor tipo 1 de muerte celular programada y proteína de ligando 1 de muerte celular programada facilita la proliferación y activación de células T, anulando las funciones de las células Treg y posiblemente incrementando la respuesta inmunitaria humoral contra las células neoplásicas. Desafortunadamente, debido a la magnitud de la respuesta autoinmune que producen condicionan efectos indeseables.

La pancreatitis autoinmune tipo III es una forma rara de enfermedad inducida por fármacos. No se conoce con certeza la fisiopatogenia, pero es totalmente distinta a la de pancreatitis crónica y la pancreatitis autoinmune tipo I o tipo II.

La mayoría de los casos no presenta los síntomas clásicos de la pancreatitis y solo manifiesta elevación silenciosa de lipasa. Su curso puede ser progresivo, resaltando la atrofia pancreática sin infiltración de grasa o alteración de los conductos. El hecho de que solo los enfermos que muestra elevación de lipasa cursen con pérdida de volumen pancreático sugiere que la lesión ocurre en las células acinares<sup>9</sup>.

## TRATAMIENTO

Los esteroides representan la primera línea de tratamiento en los enfermos con pancreatitis autoinmune tipo I y tipo II. De acuerdo con las recomendaciones de las guías internacionales se debe ofrecer tratamiento en todo enfermo sintomático con alguno de los siguientes factores: a) afección pancreática o biliar con dolor abdominal o en espalda, o b) afección a otros órganos, por ejemplo, ictericia secundaria a obstrucción de la vía biliar o colangitis esclerosante asociada a IgG4.

En casos de enfermos asintomáticos se justifica tratamiento cuando: a) se documenta elevación persistente de enzimas hepáticas, o b) si continúa observándose lesión en métodos de imagen.

El consenso internacional recomienda una dosis inicial de prednisona de 0.6 a 1.0 mg/kg de peso por día durante 2-4 semanas para entonces disminuir 5 mg por semana de manera gradual hasta suspenderla. No se recomiendan regímenes inferiores a cuatro semanas ni dosis menores a 20 mg/día o equivalentes.

La respuesta debe evaluarse de dos a cuatro semanas de haber comenzado el tratamiento, preferiblemente con la misma técnica de imagen que se empleó para el diagnóstico. Aproximadamente el 86-100% de los casos mostrarán una disminución o desaparición en los hallazgos de imagen. Esta respuesta reconfirma el diagnóstico y es una indicación para completar tratamiento.

Algunos enfermos pueden requerir terapia de mantenimiento con dosis bajas de glucocorticoides o agentes inmunosupresores o rituximab después de la inducción de la remisión. Para decidir si se necesita, es importante determinar considerar las características macroscópicas del páncreas, niveles séricos de IgG4 y la presencia o ausencia de afectación de otros órganos (Fig. 2).

Se recomienda la terapia de mantenimiento en pacientes con pancreatitis autoinmune tipo I que muestran crecimiento difuso del páncreas, captación retardada del medio de contraste, IgG4 persistentemente elevada en suero, más de dos afecciones extrapancreáticas o asociación con colangitis esclerosante en ramas proximales. Los medicamentos sugeridos para la terapia de mantenimiento son dosis bajas esteroides (2.5 a 7.5 mg/día) con inmunomoduladores o rituximab<sup>10</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, Kamisawa T, Kawa S, Mino-Kenudson M, et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011;40:352-8.
2. Behzadi F, Suh CH, Jo VY, Shanmugam V, Morgan EA, Guenette JP. Imaging of IgG4-related disease in the head and neck: A systematic review, case series, and pathophysiology update. *J. Neuroradiol.* 2021;48:369-78.
3. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, et al. International consensus for treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatol.* 2017;17(1):1-6.
4. Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Muraki T, Hamano H, et al. Clinical Study International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis and its Japanese amendment have improved diagnostic ability over existing criteria. *Gastroenterol Res Pract.* 2013; 2013:456965.
5. Hara A, Watanabe T, Minaga K, Yoshikawa T, Kamata K, Kudo M. Biomarkers in autoimmune pancreatitis and immunoglobulin G4-related disease. *World J Gastroenterol.* 2021;27(19):2257-69.
6. Nista EC, De Lucia SS, Manilla V, Schepis T, Pellegrino A, Ojetti V, et al. Autoimmune pancreatitis: From pathogenesis to treatment. *Int J Mol Sci.* 2022;23:12667.
7. Ushida K, Okazaki K. Current status of type 1 (IgG4 related) autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol.* 2022;57:695-708.
8. Peláez-Luna M, Medina-Campos C, Uscanga-Domínguez L, Hernández-Calleros J, Chan-Núñez C, Negrete E, et al. A nondilated main pancreatic duct predicts type 2 autoimmune pancreatitis: Comparative study of resected pancreatic head masses. *Digestion.* 2020;101:137-43.
9. Anusha Shirwaikar T, Abreo M, Sayed A, Sayedyinghong W. Autoimmune pancreatitis secondary to immune checkpoint inhibitor therapy (Type 3 AIP): Insights into a new disease from serial pancreatic imaging. *Gastroenterology.* 2023;164:154-55.
10. Peláez-Luna M, Soriano-Ríos A, Lira-Treviño AC, Uscanga-Domínguez L. Steroid-responsive pancreatitis. *World J Clin Cases.* 2020;8(16):3411-30.



## CAPÍTULO 9

# Esofagitis eosinofílica

Sergio Zepeda-Gómez y Larissa Albino

## INTRODUCCIÓN

La esofagitis eosinofílica (EoE) es una de las condiciones que se diagnostican de manera más frecuente durante la evaluación de los problemas de alimentación en niños y durante la evaluación de la disfagia e impactación del bolo alimentario en adultos. La EoE existe en todo el mundo, pero ha sido más ampliamente estudiada en los países occidentales, donde se ha estimado su prevalencia en alrededor del 0.4% en niños y adultos<sup>1</sup>.

La EoE es una enfermedad inflamatoria crónica inmunomediada que afecta a niños y adultos, caracterizada por síntomas de disfunción esofágica, eosinofilia y fibrosis del esófago. El diagnóstico de EoE se sospecha en función de síntomas como disfagia y obstrucción por bolo alimentario, con menos frecuencia se puede presentar como enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), *globus* o desnutrición. Los hallazgos endoscópicos más comunes en el esófago incluyen la presencia de surcos longitudinales, anillos y estenosis de diferente severidad. En el análisis histológico, la inflamación y presencia de eosinofilia esofágica (> 15 eosinófilos por campo de alto poder [eos/hpf]) es indispensable para realizar el diagnóstico<sup>1-3</sup>. Esta inflamación con predominio de eosinófilos es precipitada por antígenos alimentarios específicos y es característica de la EoE. El diagnóstico también se puede confirmar por una respuesta significativa al iniciar una dieta de eliminación de alérgenos alimentarios específicos<sup>2,3</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA

### Factores ambientales

Varios factores ambientales se han asociado con un mayor riesgo de EoE, entre los que destacan el nacimiento por cesárea, parto prematuro, exposición a antibióticos durante la infancia, alergia a alimentos, ausencia de lactancia materna y vivir en una zona de menor densidad de población<sup>4,5</sup>. Estas exposiciones tempranas en la vida pueden

iniciar un mecanismo epigenético que aumenta la probabilidad de desarrollar EoE.

### Predisposición genética

Existen varios factores que apoyan el papel de un componente genético en EoE, los cuales incluyen el predominio del sexo masculino, así como historia familiar, gemelos y estudios de concordancia. En casi todos los estudios, el sexo masculino tiene una preponderancia de 3:1 y existe frecuentemente una historia familiar en pacientes con EoE, con un riesgo de hereditario estimado en un 2%<sup>6</sup>.

### Alteración de la función de la barrera epitelial y aumento de la actividad Th2

La evaluación del tejido esofágico de pacientes con EoE frecuentemente demuestra dilatación del patrón de espacios interepiteliales, alteración de la función de la barrera epitelial y regulación negativa de proteínas asociadas con la función de barrera (filagrina y zonulina-119) y moléculas de adhesión (desmogleína-121).

Varias líneas de evidencia apoyan el concepto de que la EoE es una entidad mediada por actividad de las células T auxiliares tipo 2 (Th2) e inducida principalmente por antígenos alimentarios. Algunos estudios de series de casos han demostrado que los pacientes con EoE presentan hipersensibilidad a ciertos factores ambientales y grupos alimentarios y tienen una respuesta clínica favorable a la eliminación dietética de antígenos alimentarios con subsecuente recaída al reintroducir antígenos alimentarios similares<sup>7</sup>. Asimismo, varias líneas de evidencia sugieren que la interleucina (IL) 5 y la IL-13 pueden desempeñar un papel importante en la patogénesis de la EoE. El mecanismo predominante de la alergia alimentaria en la EoE parece ser una enfermedad no mediada por inmunoglobulina (Ig) E, ya que el omalizumab, una terapia biológica anti-IgE, no es eficaz en humanos;

además, las pruebas cutáneas basadas en IgE no identifican consistentemente a los antígenos alimentarios desencadenantes. Se ha demostrado recientemente que la IgG4 específica vs. ciertos alimentos está presente en el epitelio esofágico y se manifiesta de forma reactiva ante la exposición de los cuatro antígenos alimentarios más comúnmente asociados a reactividad en pacientes con EoE<sup>8</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

Varios estudios han estimado la prevalencia de EoE entre 1 y 5 por 10,000 personas en EE.UU. y Europa, con prevalencia creciente en Asia. Algunos subgrupos, como los pacientes que han presentado impactación por bolo alimentario, tienen una prevalencia notablemente mayor, de hasta el 54%. La EoE se ha descrito en todos los grupos de edad, pero afecta predominantemente a hombres caucásicos, con un inicio desde la edad escolar hasta la mediana edad. Estos pacientes frecuentemente presentan antecedentes personales o familiares de trastornos atópicos como asma, eccema, rinitis y anafilaxia, así como alergias alimentarias<sup>9,10</sup>.

## PRESENTACIÓN CLÍNICA

La población pediátrica puede tener una amplia variedad de síntomas inespecíficos, los cuales incluyen dificultad para alimentarse, náuseas, vómitos, reflujo gastroesofágico y retraso del crecimiento. Por el contrario, los adolescentes y los adultos tienen más probabilidades de presentar disfagia y episodios de impactación del bolo alimentario. Los síntomas pueden ser subestimados como resultado de una larga historia de adaptación sutil, como el comer lentamente, masticar con cuidado, cortar los alimentos en trozos pequeños, beber líquidos para diluir los alimentos y evitar pastillas y alimentos que puedan causar disfagia, como carnes y panes. En casos raros, la EoE puede manifestarse con perforación espontánea del esófago por arcadas fuertes (síndrome de Boerhaave) después de una impactación del bolo alimentario. La endoscopia es el mejor estudio para la evaluación del esófago en la EoE, los hallazgos más comunes son pequeños puntos blanquecinos (representativos de exudados eosinofílicos), edema de la mucosa, surcos lineales, anillos esofágicos y estenosis. Se presenta además lo que se conoce como remodelación crónica, caracterizada por el llamado «esófago de papel crepé», en el que se producen desgarros lineales en respuesta a un traumatismo leve como el avance del endoscopio, y el «signo del tirón», el cual es una sensación de firmeza al realizar una biopsia esofágica. Se ha utilizado recientemente un sistema de puntuación endoscópica validado y desarrollado para estandarizar la evaluación

de signos de EoE que incluye la presencia de edema, anillos, exudados, surcos y estenosis (EREFS score).

Las complicaciones que pueden ocurrir en asociación con la EoE incluyen estenosis esofágica, impactación del bolo alimentario, perforación y desnutrición. Se han asociado un número de condiciones coexistentes en pacientes con EoE que incluyen enfermedades del tejido conectivo, enfermedad celíaca y enfermedad de Crohn.

## EVALUACIÓN HISTOLÓGICA

El hallazgo principal en EoE es la presencia de eosinófilos en el epitelio esofágico en una mucosa que típicamente carece de estos. Se estima que un valor de corte de al menos 15 eos/hpf está asociado con una sensibilidad diagnóstica cercana al 100% y una especificidad del 96%. Otras características histológicas incluyen agregados de eosinófilos o microabscesos y capas de eosinófilos a lo largo de la superficie epitelial, así como dilatación en los espacios intercelulares e hiperplasia de células basales. El número de células inflamatorias, incluidos linfocitos, mastocitos y basófilos, se puede encontrar también aumentado en el espacio epitelial afectado<sup>11,12</sup>.

## TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento de la EoE se dirige a controlar la eosinofilia e inflamación esofágica. Asimismo, también es prioritario el control y tratamiento de otros síntomas como la disfagia secundaria a estenosis. En consecuencia, las combinaciones de tratamientos son comúnmente utilizadas para lograr los objetivos finales.

### Eosinofilia esofágica

Los componentes inflamatorios y precursores de fibrosis de la EoE están mediados en gran medida por los efectos de desgranulación de eosinófilos, por lo que el control de la eosinofilia esofágica es un criterio de valoración esencial del tratamiento (reducción a menos de 15 eos/hpf en biopsias). A pesar de que el objetivo óptimo de la terapia es eliminar todos los eosinófilos de la mucosa esofágica, esto se logra en pocos pacientes.

### Control de síntomas

El control de los síntomas es otro criterio de valoración esencial en el tratamiento de la EoE. En los niños, los síntomas son principalmente causados por la inflamación,

con relativamente menos fibrosis, por lo que el tratamiento médico por sí solo suele ser suficiente para aliviar síntomas. En los adultos, sin embargo, es posible que sea necesario tratar la fibrosis como un criterio de evaluación del tratamiento.

La dilatación endoscópica es la opción de tratamiento más importante para pacientes adultos con EoE, para aliviar la disfagia y prevenir la impactación del bolo alimentario<sup>13</sup>.

## Prevención de remodelación y reversión de fibrosis

Aunque el objetivo a corto plazo del tratamiento médico es reducir o eliminar la eosinofilia esofágica, para la enfermedad a largo plazo el objetivo es prevenir y tratar de revertir la fibrosis esofágica y formación de estenosis. Se ha demostrado que los corticosteroides orales pueden ser efectivos para reducir la remodelación esofágica.

## Opciones terapéuticas: farmacoterapia, dieta y dilatación

La EoE es similar a las enfermedades alérgicas de las vías respiratorias en el sentido de que involucra al sistema inmunitario mediado por células de respuesta Th2 y al reflujo gastroesofágico<sup>14</sup>. En estos pacientes se han utilizado los fármacos para el tratamiento del asma y agentes supresores de ácido gástrico. Recientemente los resultados de estudios aleatorizados, doble ciego y ensayos clínicos controlados han proporcionado una mejor información sobre los mejores esquemas de tratamiento para pacientes con EoE.

## Corticosteroides

Los corticosteroides tópicos orales, como budesonida y fluticasona, son altamente eficaces para resolver los síntomas y signos de EoE. Un método óptimo de administración parece ser en forma viscosa para conseguir un mayor contacto con la superficie del esófago. Se recomienda además que el paciente se recueste por 20-30 minutos inmediatamente después de ingerir la solución viscosa para tratar de mantener el fármaco el mayor tiempo posible en contacto con el epitelio esofágico. La dosis más recomendada de esteroides en el tratamiento de adultos con EoE incluye budesonida (1 mg) o fluticasona (800 µg) oral en forma viscosa dos veces al día<sup>15</sup>.

La mayoría de los estudios han evaluado la capacidad de los corticosteroides para llevar la EoE activa a la remisión. Sin embargo, hay que reconocer que la EoE es una enfermedad crónica y los síntomas e inflamación generalmente regresan a las pocas semanas después de suspender el tratamiento

con corticosteroides tópicos, por lo tanto muchos pacientes necesitan tratamiento a largo plazo. Hasta el momento existe solo un estudio controlado con placebo que ha evaluado a los pacientes a largo plazo, con un régimen de mantenimiento de dosis bajas de budesonida oral (0.25 mg), administrada dos veces al día. Los resultados demostraron que se mantuvo la remisión histológica completa en solo el 35.7% de los pacientes con seguimiento mayor de un año<sup>16</sup>.

## Inhibidores de la bomba de protones

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) también se utilizan para tratar pacientes con EoE. Dada la alta prevalencia de enfermedad por ERGE y EoE, algunos pacientes presentan ambas condiciones de manera simultánea. A estos pacientes se les puede administrar IBP como tratamiento complementario. Se ha visto que la exposición esofágica al ácido provoca más dolor en pacientes con EoE que en personas sanas, por lo tanto el tratamiento con IBP puede reducir los síntomas de EoE. Algunos pacientes pediátricos y adultos con características típicas de EoE y ERGE tienen síntomas e inflamación que responden a tratamiento con IBP. Recientemente se ha sugerido que la eosinofilia esofágica sensible a IBP (basada en su similitudes clínicas, endoscópicas, histológicas y moleculares con la EoE convencional) debe considerarse como un subgrupo de EoE y no como una entidad distinta. Sin embargo, todavía no está claro todavía dónde ubicar a los IBP en el algoritmo de tratamiento de la EoE<sup>17</sup>.

## Dietas de eliminación

El tratamiento con dietas de eliminación es atractivo por varias razones. Con una nutrición adecuada no hay efectos secundarios potenciales; además, la dieta de eliminación como terapia de primera línea es menos costosa que la terapia con esteroides. Un metaanálisis reciente demostró que la dieta de eliminación es efectiva en una proporción similar de pacientes (67.2%) al tratamiento con corticosteroides (63.3%). Sin embargo varios factores limitan el uso de la dieta de eliminación como terapia para la EoE. Estos incluyen efectos sobre la calidad de vida y las actividades sociales, ya que los pacientes deben evitar los alimentos con antígenos como el gluten y la leche. Asimismo, no existe otra prueba además de la endoscopia con biopsias para evaluar la respuesta a los cambios en la exposición a antígenos alimentarios<sup>18</sup>. La dieta de eliminación de seis alimentos fue la primera dieta utilizada en el tratamiento de pacientes con EoE en los EE.UU., esta dieta consiste en la eliminación del gluten, leche, soya/nueces, huevo y mariscos. Otros estudios realizados en España han implicado fuertemente a las legumbres como un antígeno

común. En la mayoría de los estudios, el gluten y la leche son los alimentos más frecuentemente asociados al desarrollo de EoE<sup>19</sup>. El seguimiento endoscópico con biopsias se puede realizar cada 6-8 semanas hasta completar la reintroducción de todos los grupos alimentarios potencialmente responsables.

## Evaluación endoscópica

La evaluación endoscópica con dilatación esofágica es el tratamiento de primera línea en casos de estenosis esofágicas, lo cual puede conducir al alivio de disfagia a largo plazo en adultos y niños con EoE. Un metaanálisis que incluyó a más de 468 pacientes sometidos a un total de 671 dilataciones demostró un caso de perforación esofágica (0.1%). Esta frecuencia es comparable con el de la dilatación esofágica para estenosis de otras etiologías (riesgo de aproximadamente el 0.1 al 0.2%). La dilatación esofágica no es eficaz para controlar la inflamación crónica que contribuye a la remodelación esofágica, por tanto no debe utilizarse como única terapia de primera línea, sino para la disfagia persistente después del tratamiento médico, pacientes con disfagia severa y/o antecedentes de impacción del bolo alimentario, o como único tratamiento para pacientes no respondedores a agentes antiinflamatorios de acuerdo con el análisis histológico y síntomas<sup>20</sup>.

## NUEVOS RETOS

La EoE es una enfermedad relativamente nueva con una prevalencia alta, es necesario desarrollar pruebas sencillas y fácilmente disponibles para evaluar la actividad de EoE.

También es importante tener un mayor conocimiento acerca de los subtipos de EoE para estimar el riesgo de progresión de la enfermedad en pacientes específicos e identificar aquellos que requieren terapia de mantenimiento intensivo y/o crónico.

Además, se necesitan agentes terapéuticos desarrollados específicamente para pacientes con EoE con menores efectos secundarios que los esteroides tópicos en pacientes con enfermedad crónica recurrente. Finalmente, es indispensable continuar el seguimiento de las grandes cohortes de pacientes con EoE para tener un mejor entendimiento del curso de la enfermedad más allá de 10 a 20 años, especialmente porque la mayoría son pacientes pediátricos y adultos jóvenes.

## PUNTOS CLAVES

- Las pruebas de alergia disponibles actualmente no son confiables para predecir los alérgenos alimentarios responsables de la aparición de EoE.

- Las dietas de eliminación empírica son el tratamiento dietético de elección en EoE.
- Los esteroides orales son actualmente las únicas opciones médicas disponibles para el tratamiento de la EoE.
- Existen varios ensayos clínicos prometedores en curso para investigar la efectividad de nuevos fármacos no esteroideos en el tratamiento de la EoE.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology*. 2007;133:1342-63.
2. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: evidence based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol*. 2013;108:679-92.
3. Lucendo AJ, Molina-Infante J, Arias A, et al. Guidelines on eosinophilic esophagitis: evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterol J*. 2017;5:335-58.
4. Jensen E, Hoffman K, Shaheen NJ, et al. Esophageal eosinophilia is increased in rural areas with low population density: results from a national pathology database. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(5):668-75.
5. Jensen ET, Kappelman MD, Kim HP, et al. Early life exposures as risk factors for pediatric eosinophilic esophagitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57:67-71.
6. Alexander ES, Martin LJ, Collins MH, et al. Twin and family studies reveal strong environmental and weaker genetic cues explaining heritability of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1084.e1-1092.
7. Markowitz JE, Spergel JM, Ruchelli E, et al. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:777-82.
8. Clayton F, Fang JC, Gleich GJ, et al. Eosinophilic esophagitis in adults is associated with IgG4 and not mediated by IgE. *Gastroenterology*. 2014;147:602-9.
9. Desai TK, Stecevic V, Chang CH, et al. Association of eosinophilic inflammation with esophageal food impaction in adults. *Gastrointest Endosc*. 2005;61:795-801.
10. Ronkainen J, Talley NJ, Aro P, et al. Prevalence of oesophageal eosinophils and eosinophilic oesophagitis in adults: the population-based Kalixanda study. *Gut*. 2007;56:615-20.
11. Dellon ES, Gibbs WB, Fritchie KJ, et al. Clinical, endoscopic, and histologic findings distinguish eosinophilic esophagitis from gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7:1305-13.
12. Gentile N, Katzka D, Ravi K, et al. Oesophageal narrowing is common and frequently under-appreciated at endoscopy in patients with oesophageal eosinophilia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014;40:1333-40.
13. Dellon ES. Diagnosis and management of eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10:1066-78.
14. Arora AS, Yamazaki K. Eosinophilic esophagitis: asthma of the esophagus? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2004;2:523-30.
15. Schaefer ET, Fitzgerald JF, Molleston JP, et al. Comparison of oral prednisone and topical fluticasone in the treatment of eosinophilic esophagitis: a randomized trial in children. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6:165-73.
16. Straumann A, Conus S, Degen L, et al. Long-term budesonide maintenance treatment is partially effective for patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9:400-409.e1.
17. Molina-Infante J, Bredenoord AJ, Cheng E, et al. PPI-responsive oesophageal eosinophilia: an entity challenging current diagnostic criteria for eosinophilic oesophagitis. *Gut*. 2016;65:524-31.
18. Arias A, Gonzalez-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2014;146:1639-48.
19. Lucendo AJ, Arias A. Treatment of adult eosinophilic esophagitis with diet. *Dig Dis*. 2014;32:120-5.
20. Schoepfer AM, Gonsalves N, Bussmann C, et al. Esophageal dilation in eosinophilic esophagitis: effectiveness, safety, and impact on the underlying inflammation. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:1062-70.

## CAPÍTULO 10

# Alergia alimentaria

Elizabeth Estrada Reyes y Benjamín Zepeda Ortega

### DEFINICIÓN

Las reacciones adversas a los alimentos se dividen en aquellas que son inmunológicamente mediadas, que es hipersensibilidad) y aquellas que no son inmunológicamente mediadas (que son metabólicas, tóxicas, farmacológicas o aversivas). El Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas de EE.UU. define «alergia alimentaria» como un efecto adverso en la salud que surge de una respuesta inmunitaria y es reproducible ante la exposición de un alimento ingerido (Fig. 1).

Nos enfocaremos en las reacciones inmunológicamente mediadas<sup>1-3</sup>.

### INTRODUCCIÓN

La prevalencia se ha incrementado en recientes décadas y ahora es reconocida como un problema de salud emergente, seguido de un incremento de asma y rinitis<sup>1</sup>. Su prevalencia se estima entre el 6-8% en menores de 4 años y del 1-3% en población adulta. En menores de 14 años, ocupa el 3.º lugar de los trastornos alérgicos diagnosticados en los servicios clínicos<sup>4</sup>.

Las dietas son diversas dependiendo del área geográfica y costumbres alimentarias, por lo que todos los alimentos son potencialmente sensibilizantes, aunque la lista de alimentos implicados se reduce a los más consumidos. Las sensibilizaciones suelen aparecer en relación con la introducción de los alimentos durante la edad pediátrica, los alimentos implicados en orden de frecuencia son las proteínas del huevo (39%) y proteínas de la leche de vaca (32%), seguidas del pescado (11%), frutos secos, nueces, semillas (18%) y frutas (12%)<sup>4</sup> (Fig. 2).

### EPIDEMIOLOGÍA

Estimar la prevalencia de las alergias alimentarias (AA) es difícil porque el método de referencia es la realización de las pruebas de reto estandarizadas, las cuales se realizan en

centros especializados por personal entrenado. Bajo tales condiciones existe una estimación errónea en muchos lugares, incluyendo Latinoamérica; sin embargo, de acuerdo con estimaciones y cifras reportadas la cifra va en aumento. Estos datos están mayormente basados en datos de admisiones a urgencias por anafilaxia.

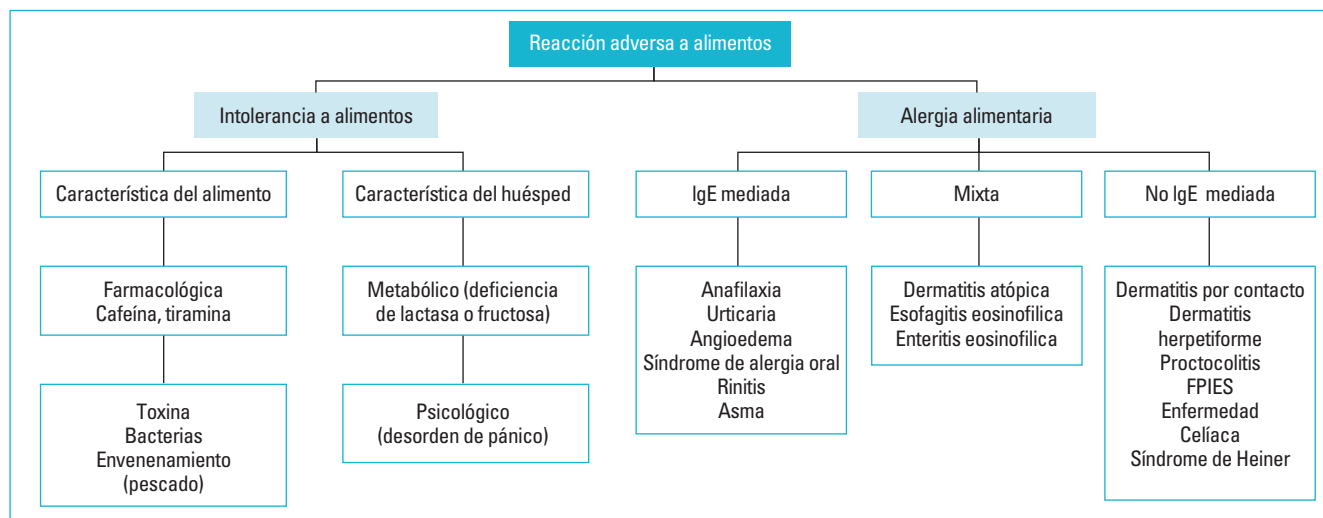
El Instituto de Medicina de EE.UU. reporta un incremento global importante, que si bien es cierto existe la necesidad de estudios bien diseñados, los datos son evidentes en su incremento<sup>1</sup>.

Muchos individuos con AA las superan con el tiempo, sin embargo el curso natural dependerá altamente del alérgeno causal. El huevo y la leche son frecuentemente superados, mientras el cacahuate y la nuez tienden a persistir de por vida. De hecho, el estudio de cohorte de recién nacidos Europrevall evaluó la frecuencia de alergia alimentaria en 2,049 niños de nueve países seguidos desde el nacimiento hasta los 2 años de edad, mostrando que el 69% de los niños con alergia a leche que fueron reevaluados un año después adquirieron tolerancia.

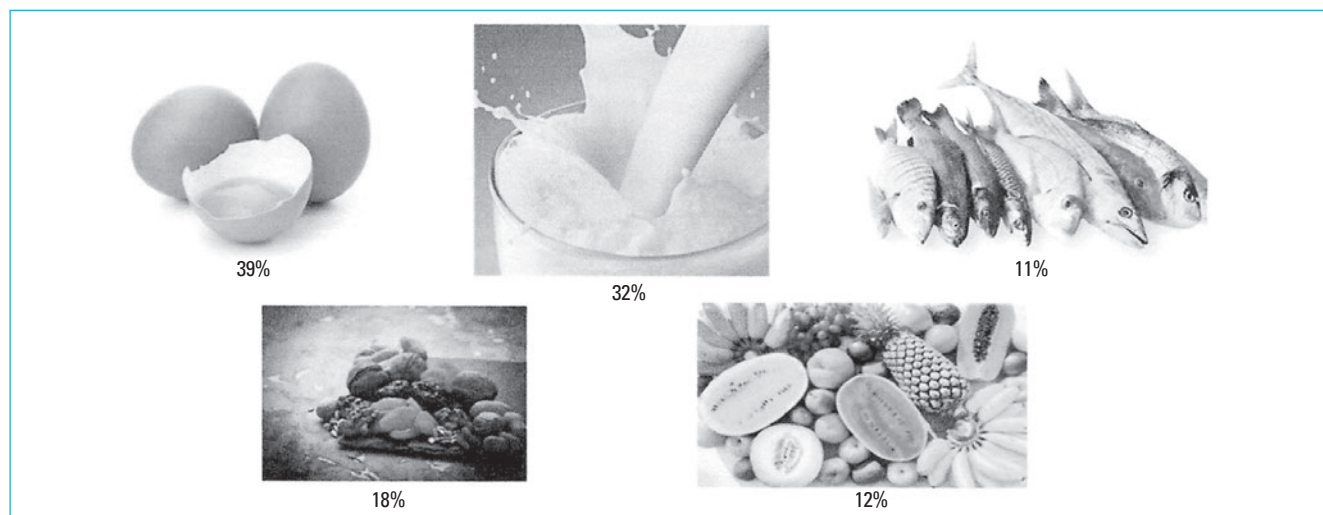
Similarmente, la mitad de los niños que fueron alérgicos al huevo adquirieron tolerancia dentro del año del diagnóstico inicial. En comparación, en el estudio HealthNuts solo el 22% de los niños con alergia a cacahuate se hicieron tolerantes a los 4 años de edad<sup>1</sup>.

En los últimos años han aumentado de forma exponencial las AA, los casos se han triplicado en los últimos 10 años<sup>3</sup>. Probablemente, no solo la predisposición genética juega un rol importante, sino también el aumento de las cesáreas (disbiosis del recién nacido), el abuso en el uso de antibióticos y otros factores ambientales, como los cambios en el estilo de vida, el sobrecalentamiento global, la contaminación ambiental y la hipovitaminosis D<sup>5</sup>.

Existe evidencia emergente que sugiere que este incremento exponencial está asociado con cambios en la composición y la función en la microbiota intestinal. Las interacciones microbiota-huésped juegan un papel en la regulación del sistema inmunitario. El desarrollo de una microbiota intestinal saludable y el sistema inmunitario ocurre en la



**Figura 1.** Clasificación de las reacciones adversas a alimentos (adaptada de Cianferoni, 2020<sup>3</sup>). FPIES: síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias.



**Figura 2.** Alimentos alergénicos implicados en las reacciones gastrointestinales en orden de frecuencia.

etapa temprana de la vida y está modulado por la exposición a la flora materna en el parto vaginal y la lactancia materna; los antibióticos pueden causar disrupción en la homeostasis intestinal y aumentar significativamente el riesgo de enfermedades alérgicas<sup>6</sup> (Fig. 3).

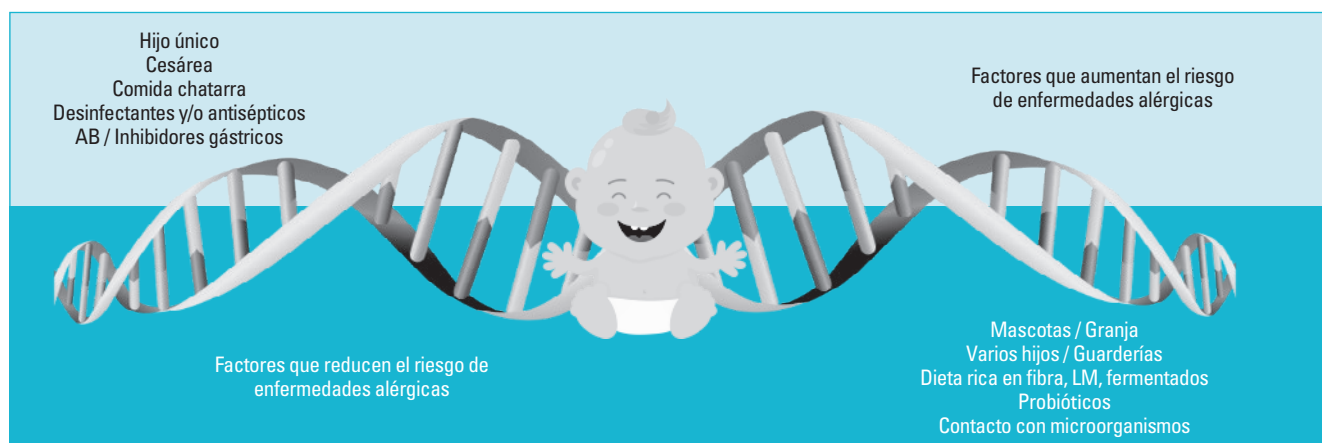
## FISIOPATOLOGÍA

Comprende muchos mecanismos inmunológicos que son responsables de las reacciones ante la presencia de los antígenos alimentarios<sup>1</sup>.

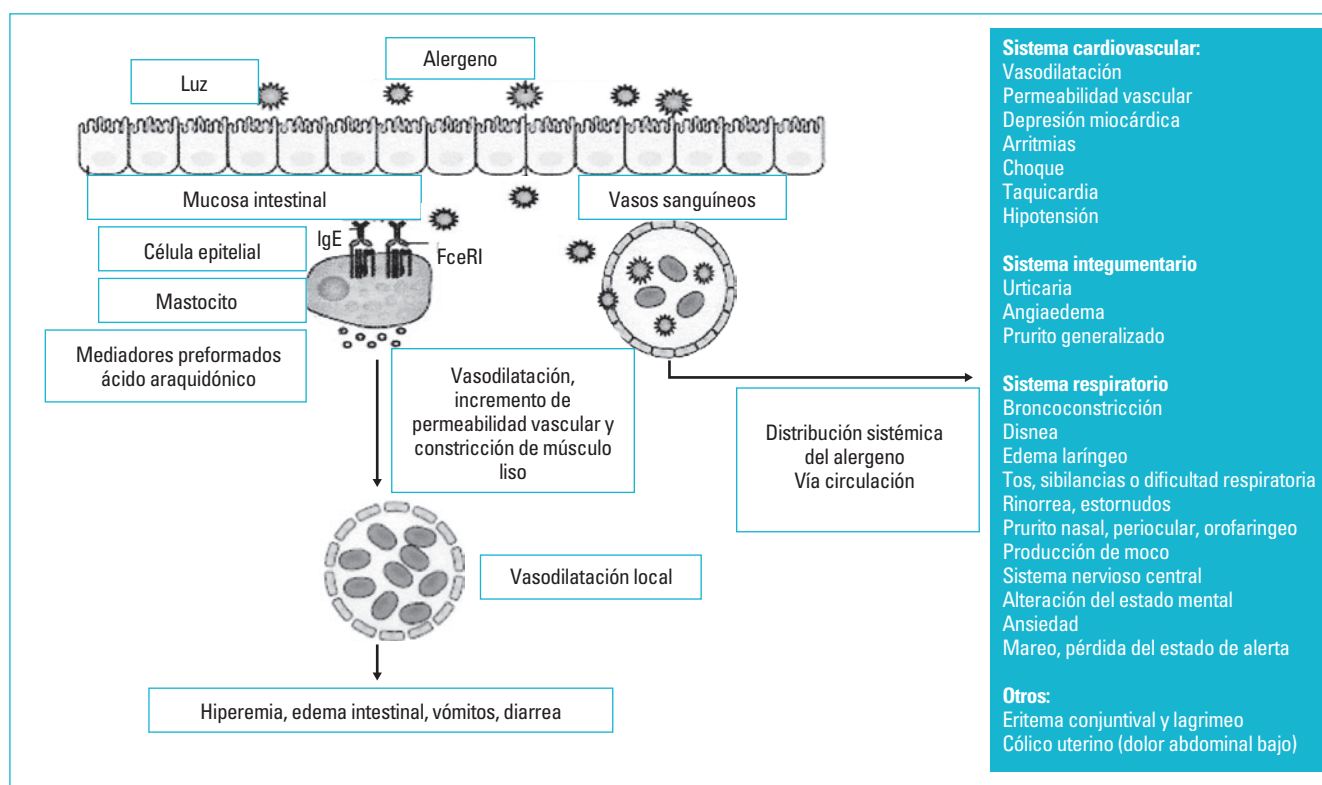
Según el mecanismo inmunológico involucrado, las AA pueden clasificarse como: a) mediada por inmunoglobulina

(Ig) E, la vía más estudiada, la cual es causada por anticuerpos de IgE contra antígenos alimentarios, fijados a mastocitos y basófilos que liberan mediadores químicos en tejidos blanco (Fig. 4); b) no mediada por IgE, en la que se cree que el mecanismo es mediado por células T, y c) mixto, en el cual ambos mecanismos mediados por IgE y mediado por células están involucrados en la reacción<sup>2</sup> (Tabla 1). La clínica debida a AA mediada por IgE se inicia durante el primer año de vida después de un periodo de lactancia materna<sup>7</sup>.

En contraste, en los procesos inflamatorios crónico-alérgicos primariamente localizados en el intestino subyacen los síndromes de proctocolitis alérgica inducida por proteínas, enterocolitis y esofagitis eosinofílica (EoE). Aunque el mecanismo mediado por IgE suele presentarse en pacientes



**Figura 3.** Factores que aumentan y reducen el riesgo de presentar enfermedades alérgicas. AB: antibióticos; LM: lactancia materna.



**Figura 4.** Mecanismo mediado por inmunoglobulina (Ig) E. Descripción (adaptada de Renz et al., 2018).

afectados por esta condición, las respuestas mediada por células T, activación de mastocitos no mediada por IgE, son consideradas los principales promotores de la inflamación<sup>1</sup>.

Un tema inmunológico unificado de todos estos procesos supone la ruptura de la tolerancia alimentaria. El desafío clave que enfrenta el sistema inmunitario entérico es la distinción de las proteínas alimentarias inofensivas necesarias y la microbiota entérica comensal de los patógenos potencialmente dañinos. La tolerancia de los antígenos alimentarios

y la inhibición en el desarrollo de la respuesta alérgica se llevará a cabo activando procesos dependientes de la generación de células T reguladoras antígeno-específicas (Treg)<sup>1</sup>.

## HISTORIA CLÍNICA Y SÍNTOMAS

Las AA es la primera manifestación de la marcha alergia o atópica que se diagnostica en lactantes y niños en las

**Tabla 1. Clínica: ¿en quién sospechar alergia alimentaria? Diferencias entre reacción inmediata y reacción retardada dependiendo de la mucosa afectada**

| Sistema            | Presentación inmediata (minutos-horas)                        | Presentación retardada (horas-días)                                               |
|--------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|
| Possible mecanismo | Mediado por IgE                                               | No mediado por IgE                                                                |
| Tracto GI superior | Edema y prurito oral                                          | –                                                                                 |
| Tracto GI inferior | Náuseas, dolor tipo cólico, vómitos, diarrea                  | RGE, cólicos, vómitos, diarrea, hematoquecia, rechazo alimentario e irritabilidad |
| Piel               | Eritema, prurito, urticaria, angioedema                       | Eritema, prurito, eczema, exantema morbiliforme                                   |
| Ojos               | Prurito, eritema conjuntival, epífora, edema periorbitario    | Prurito, eritema conjuntiva, epífora, edema periorbitario                         |
| VAS                | Congestión nasal, prurito, rinorrea, edema laríngeo, disfonía | –                                                                                 |
| VAI                | Obstrucción bronquial                                         | Obstrucción bronquial                                                             |
| Sistémico          | Anafilaxia                                                    | Compromiso pondoestatural, anemia                                                 |

GI: gastrointestinal; Ig: inmunoglobulina; RGE: reflujo gastroesofágico; VAI: vía aérea inferior; VAS: vía aérea superior.

**Tabla 2. Mecanismo inmunitario y órgano afectado**

| Órgano blanco           | Patologías mediadas por IgE                                                                                                     | Mixtas (mediadas por IgE y no mediadas por IgE; predominante patologías no mediadas por IgE) | No mediadas por IgE (mediadas por células T)                                                                                                                              |
|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Piel                    | Urticaria generalizada<br>Angioedema<br>Rash eritematoso morbiliforme                                                           | Dermatitis atópica                                                                           | Dermatitis por contacto<br>Dermatitis herpetiforme                                                                                                                        |
| Pulmones                | Rinoconjuntivitis alérgica<br>Broncoespasmo agudo                                                                               | Asma                                                                                         | Hemosiderosis pulmonar inducida por alimentos (síndrome de Heiner)                                                                                                        |
| Tracto gastrointestinal | Síndrome de alergia oral<br>Espasmo agudo gastrointestinal                                                                      | Esofagitis eosinofílica<br>Gastritis eosinofílica<br>Gastroenteritis eosinofílica            | Síndrome de enteropatía inducido por proteínas<br>Síndrome de enterocolitis inducido por proteínas<br>Síndrome proctocolitis inducido por proteínas<br>Enfermedad celíaca |
| Sistema cardiovascular  | Hipotensión<br>Mareo y disautonomía                                                                                             | NA                                                                                           | NA                                                                                                                                                                        |
| Reacción generalizada   | Anafilaxia<br>Anafilaxia inducida por alimentos-ejercicio<br>AINE-aspirina-alcohol asociado<br>anafilaxia inducida por alimento | NA                                                                                           | NA                                                                                                                                                                        |
| Otros                   | Alteraciones uterinas<br>Sensación de muerte inminente                                                                          | NA                                                                                           | NA                                                                                                                                                                        |

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; IgE: inmunoglobulina E; NA: no aplica.

primeras etapas de la vida, puede coincidir con la introducción de fórmulas lácteas, durante el periodo de lactancia materna exclusiva, o iniciar en el momento de la alimentación complementaria en caso de ingesta de productos alergénicos en la dieta de la madre<sup>7</sup>.

El espectro de presentación de las reacciones adversas a los alimentos es muy amplio<sup>8</sup>.

Los síntomas típicos de AA incluyen alteraciones en piel, tracto respiratorio, tracto gastrointestinal, así como alteraciones cardiovasculares. Esta es la forma más severa, conocida como anafilaxia, que es una hipersensibilidad inmediata a los alimentos que involucra varios órganos y sistemas que

induce compromiso cardiovascular y respiratorio que pone en riesgo la vida<sup>1</sup>.

Existen diferentes entidades o patologías que predominan de acuerdo con el órgano afectado y mecanismo predominante (Tabla 2).

### Alergia alimentaria mediada por IgE

Se manifiesta con reacciones de hipersensibilidad tipo I: las manifestaciones clínicas aparecen de modo inmediato, desde el momento de la ingesta hasta dos horas

### 1. Alergia alimentaria con reacciones inmediatas (anafilaxia):

- ▶ Minutos-2 horas después de ingesta de leche
- ▶ Sensibilización mediada por IgE (pruebas cutáneas y/o IgE específica positivas)



Clinica cutánea (5 - 90%)



Digestiva (35 - 60%)



Respiratoria (15 - 30%)



Afectación más de un órgano (26%)

Anafilaxia (1 - 4%)

**Figura 5.** Alergias alimentarias con reacciones inmediatas.

posteriores al consumo de alimentos alergénicos. Las manifestaciones clínicas pueden ser desde leves, como prurito oral, hasta anafilaxia. La manifestación clínica más frecuente es la cutáneo-mucosa (5-90%), cursando con urticaria-angioedema. En ocasiones, el rechazo intenso a las tomas de biberón de fórmula o rechazo al alimento alergénico en el caso de estar ya con alimentación complementaria son las primeras manifestaciones en lactantes afectados<sup>9</sup>.

Para el diagnóstico clínico es esencial elaborar una historia clínica detallada, en especial del episodio que ha sugerido AA, preguntar edad al comienzo de los síntomas, tiempo transcurrido entre la ingesta del alimento sospechoso y la aparición de los síntomas, clínica y si han existido cofactores (fiebre, infecciones en el caso de los lactantes). Preguntar datos acerca de los antecedentes personales o familiares de atopia (asma, rinitis, conjuntivitis, dermatitis, alergia a alimentos o fármacos); tipo de alimentación recibida (lactancia materna o fórmulas lácteas), consumo de prebióticos y/o probióticos. Debe completarse con una exploración física detallada y, si existen síntomas digestivos (35-65% de los casos), búsqueda de signos de malabsorción o malnutrición<sup>10</sup>.

## Reacciones inmediatas (anafilaxia)

Aparecen desde unos minutos a dos horas después de la ingesta del alimento agresor. Suele presentar sensibilización mediada por IgE (pruebas cutáneas y/o IgE específica positivas), con clínica cutánea (5-90%), digestiva (35-65%),

respiratoria (15-30%), afectación de más de un órgano (26%) y anafilaxia (1-4%)<sup>8-10</sup>. La anafilaxia es la manifestación más grave, se asocia con un inicio rápido de síntomas cutáneos (urticaria local o generalizada, angioedema), digestivos (síndrome de alergia oral, dolor abdominal, cólico, vómitos o diarrea), respiratorios (80% de los casos: disnea, broncoespasmo, estridor, hipoxemia), cardiovasculares (20% de las reacciones: hipotensión, síncope, *shock*) y neurológicos (temblores, confusión, convulsiones y síncope). En lactantes puede pasar más desapercibida y presentar palidez e hipotonía. Existen casos de «anafilaxia inducida por ejercicio», en paciente con antecedente de AA que al realizar ejercicio físico presenta en ese momento una reacción anafiláctica<sup>11</sup> (Fig. 5).

## Reacciones gastrointestinales (síndrome de alergia oral, alergia inmediata gastrointestinal y síndrome de intestino corto)

Se presentan síntomas desde boca hasta intestino distal. Se puede presentar como rechazo del biberón o al alimento ofrecido, junto con llanto e irritabilidad, sin otras manifestaciones de enfermedad, posterior a la ingesta, puede comenzar con síndrome de alergia oral (edema en labios, prurito oral, prurito en paladar, edema en lengua, molestias a la deglución). A nivel del estómago y del intestino delgado, se traduce en: náuseas, regurgitación, vómito más o menos profusos y dolor abdominal de tipo cólico.

En intestino grueso: dolor abdominal, diarrea en ocasiones con presencia de heces con sangre y/o estreñimiento. El 50% de los niños con síndrome de intestino corto presentan AA<sup>11</sup> (Tabla 3).

## Reacciones tardías

Presentes en niños menores de 2 años y adultos, sin presencia de anticuerpos IgE específicos frente al alimento agresor (pruebas cutáneas, IgE específica y alergia molecular negativas); los síntomas aparecen después de 24, 48 o 72 horas a días después de la ingesta, siendo los más frecuentes los cutáneos y digestivos<sup>11</sup>.

La fisiopatología individual para las alergias no mediadas por IgE no está bien definida. Estos incluyen síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIES), proctocolitis inducida por proteínas alimentarias (FPIAP) y enteropatía inducida por proteínas (FPE). Estos frecuentemente se presentan en la infancia, con síntomas aislados solo al tracto gastrointestinal. En las pruebas cutáneas (*skin Prick test*), la IgE específica a los alimentos suele ser negativa<sup>12</sup>.

**Tabla 3. Signos y síntomas de alergia alimentaria**

| <b>Signos + síntoma</b> | <b>Lactante Preescolar<br/>Mediado por IgE</b>                                                                                | <b>Lactante<br/>Preescolar<br/>No mediado por IgE</b>                                                                            | <b>Escolar<br/>Mediado por IgE</b>                                                                                                                                  | <b>Escolar<br/>No mediado<br/>por IgE</b>                                                                                                                          |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cutáneos 5-90%          | Dermatitis atópica<br>Urticaria (pápulas, habones)<br>Angiodema (edema de<br>labios, párpados, manos)                         | Dermatitis por contacto                                                                                                          | Dermatitis atópica<br>Urticaria (habones)<br>Angioedema (edema de<br>labios, párpados,<br>pabellones auriculares,<br>manos articulaciones)                          | Dermatitis por contacto                                                                                                                                            |
| Digestivos 35-60%       | Regurgitación, vómitos,<br>rechazo al alimento, disfagia<br>Cólico<br>Diarrea (con o sin sangre)<br>Estreñimiento             | Enterocolitis, proctocolitis<br>por proteínas<br>Enteropatía inducida por<br>proteínas<br>Esofagitis, gastritis<br>eosinofílicas | Síndrome de alergia oral<br>Vómitos                                                                                                                                 | ERGE, náuseas, disfagia,<br>dispepsia, cólico, diarrea,<br>estreñimiento, impactación<br>fecal<br>Anorexia, pobre apetito<br>Enteropatía inducida por<br>proteínas |
| Respiratorios 15-30%    | Rinorrea, obstrucción nasal,<br>prurito, estornudo<br>Tos productiva, disnea,<br>sibilancias, dificultad<br>respiratoria      | Síndrome de Heines                                                                                                               | Sibilancias estridor,<br>dificultad respiratoria<br>Rinorrea hialina, prurito<br>(nasal, ótico o palatino) y/u<br>ocular, estornudos en salva,<br>obstrucción nasal | Síndrome de Heines                                                                                                                                                 |
| Generales               | Fatiga, letargo, dificultad,<br>irritabilidad<br>Pérdida de peso o pobre<br>ganancia ponderal<br>Falla de medro<br>Anafilaxia | Acidosis metabólica<br>Síndrome de malaabsorción                                                                                 | Fatiga, letargo, dificultad,<br>insomnio<br>Anafilaxia (hipotensión,<br>síncope efema laríngeo,<br>rash)                                                            | Acidosis metabólica<br>Síndrome de malaabsorción                                                                                                                   |

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; Ig: inmunoglobulina.

## Síndromes gastrointestinales

La AA presenta un gran abanico de síntomas gastrointestinales, como: náuseas, regurgitaciones, vómitos, dolor abdominal tipo cólico, diarrea con o sin sangre, estreñimiento, pérdida de peso o fallo de medro. Los cuadros clínicos digestivos más frecuentes, que se suelen resolver a los 2-3 años de vida, son: espasmo cricofaríngeo, reflujo gastroesofágico, EoE, estenosis pilórica, enteropatía sensible a proteínas, gastroenteritis, proctocolitis, estreñimiento y colon irritable. El diagnóstico se basa en la mejoría con la dieta de supresión<sup>11,13</sup>.

### Síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias

El FPIES es una AA no mediada por IgE, que generalmente comienza en la infancia y se caracteriza por manifestaciones exclusivamente gastrointestinales como vómitos repetidos entre 1-4 horas posterior a la ingesta del alimento agresor acompañados de letargia, palidez y deposiciones diarreicas<sup>9-10</sup>. Es rara la presentación de FPIES en un lactante alimentado exclusivamente al seno materno<sup>12</sup>.

Su diagnóstico se basa en la presencia de síntomas clínicos característicos que mejoran tras la suspensión del

alimento causal de la dieta. Se reconocen dos presentaciones clínicas:

- FPIES agudo: síntomas previamente mencionados.
- FPIES crónico: lactantes menores de 4 meses alimentados con fórmula de proteínas de leche de vaca o de soya<sup>9-10</sup>. La presentación más común es con la introducción de cereales como avena o arroz<sup>13</sup> (se han asociado algunos otros alérgenos como huevo, pescado, frutas y vegetales)<sup>13</sup>, se manifiesta con vómitos intermitentes, diarrea acuosa y fallo de medro<sup>11,13</sup>. En niños mayores y adultos los mariscos pueden ser un detonante en pacientes que previamente los toleraban<sup>12</sup>.

Aunque el síntoma pivote del FPIES es el vómito después de la ingesta. Deberá de cumplir tres o más criterios menores. Estos incluyen dos o más episodios de vómito repetitivo posteriores a la ingesta del alimento desencadenante, o alguno de los siguientes:

- Letargia extrema.
- Palidez extrema.
- Necesidad de soporte intravenoso.
- Visita a urgencias.
- Diarrea de 24 horas.
- Hipotensión.
- Hipotermia.

Un FPIES grave puede llevar a cianosis, hipotensión, acidosis metabólica y metahemoglobinemia. Los síntomas deberán resolverse en 24 horas. Los lactantes deben desatrollarse y crecer adecuadamente entre estos episodios<sup>12</sup>.

## Enteropatía perdedora de proteínas

La FPE aparece antes de los 2 años; con vómitos en proyectil, hipotonía, palidez y diarrea entre 1 y 3 horas posteriores a la ingesta de fórmula artificial, que evolucionan a pérdida de peso, hipoalbuminemia, anemia, aumento de  $\alpha$ 1-antitripsina en heces, deshidratación y malabsorción<sup>13</sup>. Esto puede provocar daño e inflamación de las vellosidades intestinales<sup>12</sup>. No se ve durante la lactancia materna exclusiva, hasta que no se introduce fórmula láctea, o puede iniciar con la alimentación complementaria con otros alimentos como soya, cereales (trigo y arroz), huevo, pollo y pescado. Remite en los 2-3 primeros años de vida<sup>14</sup>.

## Proctocolitis sensible a proteínas de leche de vaca

La FPIAP es una condición transitoria benigna. Suele aparecer antes de los 3 meses de vida; las heces pueden ser de consistencia normal o algo blandas, con sangre y moco, en lactante vigoroso, con buen desarrollo ponderal<sup>11</sup>. Puede ocurrir con leche materna o fórmula (leche de vaca o soya) y proteína de huevo. El resultado a largo plazo de los lactantes diagnosticados con proctocolitis es generalmente bueno<sup>12</sup>.

## Gastroenteritis y/o proctocolitis inducida por alimentos

Se desarrolla antes de los 9 meses. La clínica más habitual consiste en vómitos de inicio tardío, con afectación del estado general, palidez, letargia y deshidratación, que se puede acompañar de diarrea y estancamiento ponderal. Se presenta en lactantes alimentados con fórmula artificial desde el principio<sup>14</sup>.

## Alergias gastrointestinales mixtas

### Esofagitis eosinofílica

La EoE es un padecimiento crónico provocado por un antígeno alimentario, localizado en el esófago, con síntomas de disfunción esofágica, incluyendo disfagia, vómitos e impactación alimentaria. Es más común en pacientes con

comorbilidades atópicas, se ha llegado a asociar con autoinmunidad, así como con desórdenes del tejido conectivo. Se caracteriza por disrupción de la barrera epitelial con infiltración de eosinófilos activados y mastocitos. Los pacientes tienen altos niveles de IgE específica para alimentos y aeroalergenos. Existen asociaciones de alergias a panalergenos, los cuales incluyen pólenes, frutas y vegetales<sup>13</sup>. Actualmente los inhibidores de bomba de protones se consideran el medicamento de primera línea de manejo. Los corticosteroides tópicos son efectivos también en inducir remisión, aunque existen varias preguntas en cuanto a la dosis, formulación, frecuencia y tiempo. Las terapias anti-IgE y anti-IL-5 no han demostrado remisión en EoE, sin embargo la anti-IL-4 y la anti-IL-13 (dupilumab, RPC4046) han demostrado resultados promisorios<sup>3</sup>.

## Desórdenes gastrointestinales eosinofílicos

Los desórdenes gastrointestinales eosinofílicos (non-EoE EGID), gastroenteritis eosinofílica (EGE), gastritis eosinofílica (EG) y colitis eosinofílica (EC), son un grupo poco frecuente, definidos como enfermedades caracterizadas por eosinofilia limitada al tracto gastrointestinal (esófago, estómago, duodeno, íleon y colon). A diferencia de la EoE, los desórdenes gastrointestinales responden con menor potencia a las dietas de exclusión, aunque en algunas ocasiones sí puede ser exitosa. Por lo tanto el papel de las AA aún está por aclararse.

La EGE esta caracterizada por el involucro de múltiples lugares, mientras en EG y EC los eosinófilos se encuentran solo en el estómago, duodeno o colon. Existe la ileítis eosinofílica, pero raramente se obtienen biopsias de íleon con eosinófilos.

El diagnóstico de non-EoE-EGID está basado principalmente en criterios clínico-patológicos, pero el número exacto de eosinófilos considerado como patológico no ha sido universalmente establecido, comparado con el esófago y cuenta de eosinófilos de individuos sanos. Han sido comúnmente encontrados en el tracto gastrointestinal bajo.

En un reciente estudio pediátrico los autores lo definen como patológico como  $> 50$  eos/pc en el estómago o colon, y 30 eos/pc para duodeno e íleo. La infiltración eosinofílica puede estar limitada solo a la capa superficial de la mucosa (EGE, EG, EC), pueden involucrar solo el epitelio seroso (EGE, EG, EC serosas) o puede involucrar la capa muscular (EGE, EG, EC muscular).

Uno de los estudios más grandes de estos pacientes reportan que solo una minoría de los pacientes responden al tratamiento (35%), entre estos 35%, un 47% respondió a la dieta, 80% a esteroides y el 7% a un estabilizador de mastocitos o antileucotrienos. Otro estudio reporta un 40% de remisión y el resto una respuesta pobre a cualquier tratamiento.

Aunque las dietas por sí solas no muestran una efectividad completa, el uso de esteroides a corto y largo plazo ha mostrado ser efectivo, aunque el tiempo de efectividad aún está en discusión. Se ha reportado efectividad utilizando al mismo tiempo inhibidores de la bomba de protones más estabilizadores de mastocitos en el caso de EGE.

Recientemente se reportan avances en el uso de biológicos como anti-IL-5 (mepolizumab, reslizumab, benralizumab), anti-IL-13 (QAX576, RPC 4046), anti-IL4/IL-13 (dupilumab), antiintegrina responsable de la trans migración de linfocitos (vedolizumab) y anti-eotaxina 1-2-3. Estos biológicos han demostrado reducir la infiltración eosinofílica y actualmente se encuentran probando en cohortes con non-EoE-EGID graves<sup>3</sup>.

## DIAGNÓSTICO

Actualmente existen muchos avances en investigación básica, traslacional y clínica que mejoran los mecanismos para entender las AA con el objetivo de tomar medidas preventivas y terapéuticas. Se han desarrollado: diagnóstico *in vitro* con alérgenos recombinantes, pruebas celulares, terapias con biológicos y terapias específicas de alérgeno tales como inmunoterapia oral, sublingual y epicutáneas.

Nos enfocaremos en los mecanismos mediados por IgE, así como los no mediados por IgE.

Para estos desórdenes, el diagnóstico se basa primeramente en la historia clínica y los síntomas ya descritos previamente, las pruebas de laboratorio, las pruebas de alergia y las pruebas *in vivo* que permite confirmar o excluir el diagnóstico.

La historia clínica nos ayudará a determinar el tiempo entre la ingesta del alimento y el inicio de los síntomas, si la ingestión repetida produce síntomas similares en otras ocasiones y si existen cofactores tales como el ejercicio, antiinflamatorios no esteroideos o ingestión de alcohol que estén presentes cercanos en el tiempo en que la reacción ocurrió<sup>1</sup>.

Aunque la historia clínica es fundamental y central para el diagnóstico, y crítica para guiarnos en los estudios necesarios para su confirmación, este solo puede ser validado por una prueba de reto (doble ciego comparado con placebo)<sup>1</sup>.

## Estudios de laboratorio

- Las pruebas cutáneas (pruebas de Prick) con extractos comerciales o alimentos en fresco proporcionan un método rápido para evaluar en el paciente la presencia de anticuerpos de IgE específica fijos a mastocitos cutáneos. Los extractos alérgenos o alimentos

frescos que producen una pápula-eritema-prurito que mida más de 3 mm de diámetro comparado con el control negativo, se considerará positivo e indicará la posibilidad de que el paciente presenta síntomas al alimento probado.

- En general, el diámetro de la pápula nos indicará > 95% de predicción en la reactividad clínica. Cabe señalar que existen puntos de corte (en mm) para alimentos como leche, huevo, soya, trigo y cacahuete en diferentes poblaciones capaces de predecir una prueba de reto diagnóstica positiva o negativa<sup>1</sup>.
- Mediciones cuantitativas *in vitro* de IgE específica a los alimentos, así como a los componentes de la proteína alimentaria, en el suero de los pacientes ha sido frecuentemente utilizada evaluando diferentes alimentos y se ha determinado también el poder predictivo de varios alimentos, igualmente capaces de confirmar o descartar el diagnóstico. Sin embargo estos valores predictivos van a variar de acuerdo con los grupos de edad de los pacientes y de la población de estudio, existen también puntos de corte determinados para cada alimento y población de estudio<sup>1</sup>.
- Diagnóstico por componentes: muchos alimentos contienen componentes de proteínas que son homólogos a proteínas de otros alimentos y plantas, y en algunos casos, estas proteínas homólogas son responsables de los síntomas del SAO (Tabla 2). Este es un ejemplo en donde la IgE inicialmente está dirigida contra el polen de plantas, que induce rinitis alérgica cuando se inhala, pero la reactividad cruzada con los homólogos de las proteínas en los alimentos induce prurito en los labios, lengua, paladar y orofaringe, así como edema de labios y lengua. Hay estudios *in vitro* que miden los componentes de las proteínas, llamados diagnóstico resuelto por componentes<sup>1</sup>. Otra entidad que recientemente se ha encontrado en la misma situación es la EoE, encontrando una respuesta ante alimentos y alérgenos ambientales<sup>3</sup>.

## Pruebas de reto oral

La prueba de reto doble ciego controlada con placebo es el método de referencia para el diagnóstico de alergia alimentaria, pero es muy laboriosa y consume tiempo. Es un protocolo estricto y consiste en administrar cantidades crecientes del alérgeno que estudiar al paciente y monitorear los síntomas, evaluando escalas de reacción para cada órgano y sistema. Dada la significancia de presentar anafilaxia deberá ser realizada por personal debidamente entrenado. También se utiliza el reto abierto en niños más pequeños<sup>12</sup>.

## TRATAMIENTO

Dietas de eliminación: consisten en evitar los alimentos causales. El tiempo de evaluación y tolerancia dependerá del alimento tratado y de la edad del paciente. Después las pruebas basales y de la dieta de eliminación se deberán reevaluar de la misma manera para evaluar la tolerancia inmunitaria. Existen actualmente terapias emergentes, que son terapias de tolerancia oral y desensibilización si son urgentemente necesarias, como es el caso de la anafilaxia, o si no se logra tolerancia con el paciente debido a la edad, se deberá evaluar pautas de aplicación de protocolos de tolerancia oral, ya establecidos, que serán realizados por el alergólogo<sup>1</sup>.

## PREVENCIÓN

En los años 2000 la Academia Americana de Pediatría recomendaba que en los lactantes de alto riesgo de alergia debería retrasarse la introducción de alimentos comunes, pero se observó un efecto opuesto, ya que hubo un incremento en los casos de alergia, los estudios LEAP y EAT en población inglesa observaron lo opuesto con introducción temprana de huevo y cacahuete, pero el estudio HEAP en población alemana observó que la introducción temprana de huevo en los lactantes incrementó los casos de anafilaxia, por lo que aún no es concluyente y es necesaria la revisión de esta estrategia<sup>1</sup>.

Se han obtenido avances importantes en cuanto a los factores de riesgo, concluyendo que es multifactorial. Estos factores se han sintetizado como las «5 D» (*dry skin, diet, dogs, dribble and vitamin D*). Existen ensayos que se están llevando

a cabo a otros alérgenos, prevención del eccema y suplementación de vitamina D, que nos informarán de próximas estrategias de prevención<sup>1</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food allergy. *Nature Rev Dis Primers*. 2018;4:17098.
2. Calvani M, Anania C, Cuomo B, et al. Non-IgE or mixed IgE/Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in the first years of life: Old and new tools for diagnosis. *Nutrients*. 2021;13:226.
3. Cianferoni A. Non-IgE mediated food allergy. *Current Pediatr Rev*. 2020;16(2):95-105.
4. Johansson SGO, Bousquet J, Dreborg S, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. 2001;56:813-24.
5. Venter C, Arshah SH. Epidemiology of food allergy. *Pediatr Clin North Am*. 2011;58(2):327-49.
6. Shu SA, Yuen AWT, Woo E, et al. Microbiota and food allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(1):83-97.
7. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:S1-S58.
8. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2014;69(1):62-75.
9. Allen KJ, Koplin JJ. Teorías acerca de la prevalencia creciente de alergias alimentarias. En: Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA, Lack G (eds.). *Alergias alimentarias: reacciones adversas a alimentos y aditivos alimentarios*. 5.ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016. pp. 121-131.
10. Loredó-Mayer A, Ignorosa-Arellano KR, Peña-Hernández S, et al. Prebiotics, probiotics and allergy: news. *Alerg Asma Inmunol Pediatr*. 2017;26(1):21-6.
11. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1016-8.
12. Hon E, Gupta KS. Gastrointestinal food allergies and intolerances. *Gastroenterol Clin N Am*. 2021;50:41-57.
13. Dalmau Serra J, Martorell Aragonés A; Comité de Nutrición Asociación Española de Pediatría. Alergia a proteínas de leche de vaca. Prevención primaria. Aspectos nutricionales. *An Pediatr*. 2008;68(3):295-300.
14. Orsi M, Fernández A, Follet F, et al. Alergia a la proteína de leche de vaca. Propuesta de guía para el manejo de los niños con alergia a la proteína de la leche de vaca. *Arch Argent Pediatr*. 2009;107(5):459-73.



## CAPÍTULO 11

# Enfermedad celiaca: prototipo de enfermedad autoinmune

Luis Federico Uscanga Domínguez

### INTRODUCCIÓN

Las características únicas de la enfermedad celiaca la proyectan como modelo biológico de las enfermedades inmunomediadas. Porque, a pesar de las brechas que aún existen en su entendimiento, es una condición en la que se conocen los factores esenciales de las enfermedades inmunomediadas: el gluten (antígeno) desencadena una respuesta inmunoinflamatoria en personas con susceptibilidad genética<sup>1</sup>.

Si bien la ecuación parece simple, intervienen en el desarrollo de la enfermedad otros factores ambientales que la modulan y que pueden ser fundamentales en el diseño de blancos terapéuticos más allá de la dieta libre de gluten que, desde el punto de vista mecanicista, sería suficiente para evitar el daño a la mucosa del intestino y los efectos deletéreos a órganos y sistemas distantes que no solo se deben a la absorción deficiente de nutrientes secundaria a la atrofia de vellosidades intestinales características de esta enfermedad, pero que suele ser difícil, costosa y socialmente limitante además de insuficiente para controlar las lesiones y manifestaciones que suelen presentar los enfermos celíacos<sup>2</sup>.

### LOS COMPONENTES DE LA ECUACIÓN

#### Gluten

El gluten es una glucoproteína estructural presente en trigo, cebada, centeno, espelta, kamut y triticale. Está constituida por cuatro grupos de proteínas que se separan por sus características fisicoquímicas en: prolaminas (solubles en alcohol), gluteninas (solubles en ácido y álcalis débiles), globulinas y albúmina. La gliadina, principal estimulante antigénico en la enfermedad celiaca, es una prolamina rica en glutamina y prolina que a su vez se subdivide en  $\alpha/\beta$ -gliadina (soluble en alcohol de bajo porcentaje),  $\gamma$ -gliadina (forma ancestral rica en cistina) y  $\omega$ -gliadina (soluble en acetonitrilos ácidos).

Hasta ahora se ha considerado que la glutenina es inocua, aunque algunos estudios han señalado que las de peso molecular elevado pueden exacerbar síntomas en ciertos enfermos celíacos.

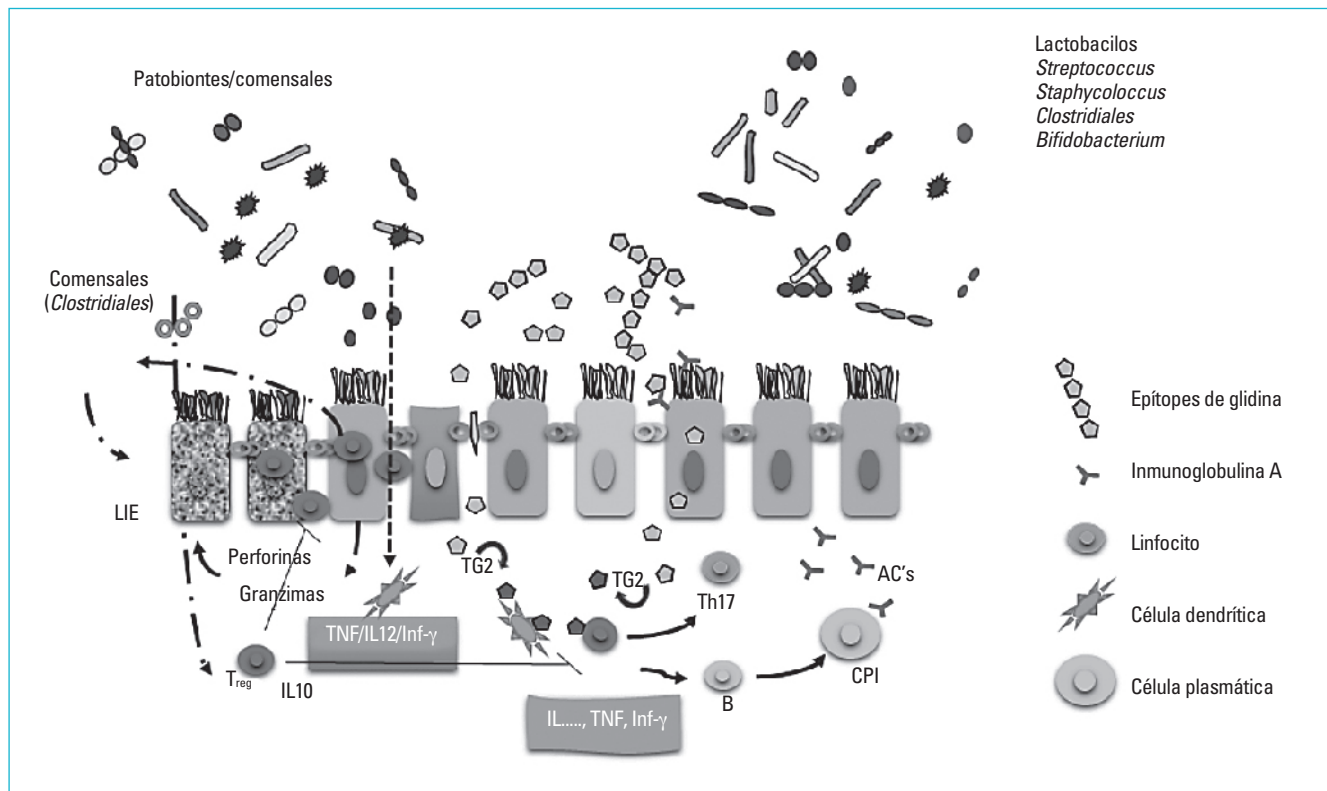
Un punto relevante que recordar es que el trigo y el gluten, aunque se usen de manera intercambiable en la práctica, no son lo mismo. El gluten es la prolamina estructural y de almacenamiento del trigo, la del centeno se llama hordeína y la de la cebada cecalina, ya que las tres comparten una estructura química similar rica en glutamina y prolina, coloquialmente, se las denomina gluten.

Por otro lado, el endospermo, principal constituyente del trigo, contiene carbohidratos de cadena corta (fructanos) y otras proteínas como inhibidores de amilasa-tripsina que pueden ocasionar problemas por mecanismos diferentes a los inmunomediados que caracterizan a la enfermedad celiaca<sup>3,4</sup>.

#### HLA-DQ2/DQ8

Los enfermos celíacos heredan genes que los hacen susceptibles al efecto tóxico de la gliadina. El papel fundamental se atribuye a genes que codifican proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad que participa en el reconocimiento de antígenos y se asocia con varias enfermedades inmunoinflamatorias y el rechazo de órganos. Prácticamente todos los enfermos celíacos expresan HLA-DQ2, HLA-DQ8 o ambos, si bien la susceptibilidad difiere entre ellos, siendo mayor en personas que expresan HLA-DQ2.5 y menor en HLA-DQ8 o HLA-DQ7. En este sentido, dos estudios mexicanos, uno en niños y adolescentes con riesgo elevado para enfermedad celiaca y otro con enfermos con diarrea crónica han mostrado que, en México, la mayoría de los celíacos expresan con mayor frecuencia HLA-DQ8<sup>5-8</sup>.

Si bien necesarios, la expresión de HLA DQ2/DQ8 presente en el 36% de población general, no es suficiente para explicar la susceptibilidad genética del enfermo celíaco. Estudios de asociación de genoma completo han identificado más



**Figura 1.** Respuesta inmuno-inflamatoria desencadenada por péptidos de gliadina y su interacción con microbiota sana y microbiota alterada con comensales convertidos en patógenos (patobiontes) o gérmenes oportunistas. LIE: linfocitos intraepiteliales; Treg: linfocitos t reguladores; TNF: factor de necrosis tumoral; IL: interleucina; INF: interferón; TG2: transglutaminasa tisular; Th: linfocitos T ayudadores; AC: anticuerpos. Adaptada de Uscanga Domínguez et al., 2021<sup>11</sup>.

de 100 variantes génicas relacionadas con la enfermedad. El significado e importancia de estos hallazgos es aún incierto.

## Respuesta inmunoinflamatoria

La deficiencia natural de proteasas en intestino delgado provoca la hidrólisis incompleta de la gliadina formando segmentos peptídicos de diferente tamaño capaces de ejercer efectos deletéreos en el intestino delgado. Algunos aumentan la permeabilidad intestinal, otros son citotóxicos o inmunogénicos. De cualquier forma, para ejercer sus efectos nocivos deben alcanzar la lámina propia de la mucosa, escenario donde ocurre la reacción inflamatoria.

Se ha demostrado que aun en condiciones normales, fragmentos de alfa-gliadina son reconocidos por el receptor 3 de quimiocina (CXC-R3) liberando zonulina, una familia de proteínas que regulan la función de barrera intestinal y que produce desarreglos en las uniones apretadas intercelulares aumentando la permeabilidad intestinal, permitiendo el paso de péptidos de gliadina y diversos productos y gérmenes que abundan en el intestino.

Además de esta ruta, complejos de inmunoglobulina A (IgA)-gliadina son capaces de ingresar a la célula a través del receptor de transferrina CD71, que en sujetos celíacos se sobreexpresa en la membrana apical del enterocito y de donde es transportado hacia la membrana basal para pasar a la lámina propia. Aparentemente esta vía se induce por la respuesta inflamatoria y supone un incremento en la carga de antígenos capaz de incrementarla.

Los péptidos de gliadina estimulan la liberación de interleucina (IL)15, IL-8 y factor de estimulación de queratinocitos, lo que atrae polimorfonucleares y produce una respuesta inflamatoria. A su vez, linfocitos intraepiteliales citotóxicos causan apoptosis y liberación de transglutaminasa que desamina de manera parcial a la gliadina y cambia su carga eléctrica. La gliadina parcialmente desaminada es reconocida por células dendríticas (célula presentadora de antígeno) que en un escenario HLA-DQ2 o HLA-DQ8 lo presenta a linfocitos ayudadores (Th) que por un lado estimulan la proliferación y maduración de linfocitos B que producen anticuerpos (IgM, IgA e IgG) contra transglutaminasa tisular y gliadina, y por el otro generan interferón gama y factor de necrosis tumoral alfa que encementan aún más la permeabilidad intestinal y producen enteropatía con la participación de linfocitos asesinos.

En la lámina propia epítomos de gliadina estimulan a linfocitos Th CD4+ que desencadenan una reacción inflamatoria Th1 y Th17 con producción de interferón gamma, factor de necrosis tumoral, citocinas proinflamatorias y metaloproteasas, además de estimular a células estromales para elaborar factor de crecimiento de queratinocitos que provoca hiperplasia de criptas y ensanchamiento de las vellosidades intestinales en respuesta a la destrucción celular (Fig. 1)<sup>9,11</sup>.

## OTROS COMPONENTES

En modelos experimentales con animales con haplotipos de riesgo se ha explorado la importancia de gérmenes oportunistas y patobiontes en el desarrollo de enfermedad celiaca<sup>10</sup>. En niños HLA-DQ2 positivos nacidos de madres con enfermedad celiaca se ha encontrado aumento de *Firmicutes* y disminución de *Bacteroidetes* y lactobacilos. Otros investigadores reportaron disminución de bifidobacterias con incremento de gramnegativos o aumento de *Staphylococcus* y *Clostridium* con disminución de *Lactobacillus* sp.<sup>12</sup>. Sin embargo, en ningún caso se demuestra causalidad y no en todos los trabajos se analizaron otros factores confusores como tipo de parto o alimentación infantil (seno materno o fórmulas), uso de antimicrobianos, ablación o el efecto de la dieta sin gluten que se sabe afectan la abundancia y riqueza de la microbiota. Por tanto, hasta ahora no se ha encontrado una firma microbiana característica en los enfermos celiacos<sup>10,12,13</sup>.

García-Mascorro et al. evaluaron la riqueza y abundancia del microbiota intestinal en biopsias de duodeno y heces en 18 enfermos con trastornos relacionados con la ingesta de gluten. En los seis que tuvieron enfermedad celiaca reportaron menor abundancia de *Bacteroidetes* y fusobacterias con

tendencia a mayor abundancia de *Firmicutes*. De manera intrigante, la dieta sin gluten se asoció, tanto en celiacos como en sensibles a gluten no celiacos, con incremento en la abundancia de *Pseudomonas*, un germen capaz de digerir gluten<sup>14</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Pinto-Sánchez MI, Silvester JA, Lebowitz B, et al. Society for the study of celiac disease position statement on gaps and opportunities in coeliac disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2021;18:875-84.
2. Verdelho-Machado M. New development in celiac disease treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24:945.
3. Silvester JA, Comino I, Kelly CP, et al. Most patients with celiac disease on gluten-free diets consume measurable amounts of gluten. *Gastroenterology*. 2020;158:1497-9.
4. Biesiekierski JR, Rosella O, Rose R, et al. Quantification of fructans, galacto-oligosaccharides and other short-chain carbohydrates in processed grains and cereals. *J Hum Nutr Diet*. 2011;24:154-76.
5. Schuppan D, Pickert G, Ashfaq-Khan M, et al. Non-celiac wheat sensitivity: Differential diagnosis, triggers and implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015;29:469-76.
6. Lebowitz B, Sanders DS, Green PHR. Coeliac disease. *Lancet*. 2018;16:823-36.
7. Mejía-León ME, Ruiz-Dick KM, Calderón de la Barca AM. Gradiente de riesgo genético HLA DQ para diabetes mellitus tipo I y enfermedad celiaca en el noreste de México. *Rev Gastroenterol Mex*. 2015;80:135-43.
8. Cerda-Contreras E, Ramírez-Cervantes KL, Granados J, et al. Is celiac disease better identified through HLA-DQ8 than through HLA-DQ2 in Mexican subjects? *Rev Gastroenterol Mex*. 2018;83:410-3.
9. Merese B, Malamut G, Cerf-Bensussan N. Celiac disease: An immunological jigsaw. *Immunity*. 2012;36(6):907-19.
10. Iversen R, Sollid LM. The immunobiology and pathogenesis of celiac disease. *Ann Rev Pathol Mech Dis*. 2023;18:47-70.
11. Uscanga Domínguez LF, Remes-Troche JM. Enfermedad Celiaca y otros trastornos relacionados al gluten. En: Roesch F, Remes-Troche JM, Amieva M (eds). *Fundamentos de la Gastroenterología*. Primera Edición. Ciudad de México: ASECOM; 2021.
12. Olivares M, Neef A, Castillejo G, et al. The HLA-DQ2 genotype selects for early intestinal microbiota composition in infants at high risk of developing coeliac disease. *Gut*. 2014;64:406-17.
13. Verdu EF, Galipeau HJ, Jabri B. Novel players in coeliac disease pathogenesis: role of the gut microbiota. *Rev Gastroenterol Hepatol*. 2015;12:497-506.
14. García-Mazcorro JF, Rivera-Gutiérrez X, Cobos-Quevedo OJ, et al. First insights into the gut microbiota of Mexican patients with celiac disease and non-celiac gluten sensitivity. *Nutrients*. 2018;10:1641.



## CAPÍTULO 12

# Hepatitis autoinmune

Alberto Unzueta Santos y Aldo J. Montaña Loza

### INTRODUCCIÓN Y DEFINICIONES

La hepatitis autoinmune (HAI) representa un reto diagnóstico debido a que su incidencia es relativamente rara y su presentación es heterogénea. No existe un hallazgo patognomónico único para realizar el diagnóstico. La HAI se diagnostica con base en anomalías histológicas, hallazgos de laboratorio compatibles con el diagnóstico y detección de autoanticuerpos. Incluso estos criterios son imperfectos debido a que del 25 al 39% de los pacientes con HAI aguda tienen valores normales de inmunoglobulina G (IgG) y entre un 9 a 17% tienen pruebas negativas para autoanticuerpos. La importancia del diagnóstico preciso de HAI se debe a los riesgos asociados con la inmunosupresión a largo plazo que es frecuentemente requerida en el manejo de esta enfermedad, así como el incremento de morbilidad y mortalidad en pacientes no diagnosticados o con tratamiento subóptimo (Tabla 1)<sup>1,2</sup>.

### EPIDEMIOLOGÍA

La HAI se presenta en todos los grupos étnicos y en todos los grupos de edades. Se ha descrito una distribución bimodal, con picos alrededor de la pubertad y entre la cuarta y sexta décadas<sup>3</sup>.

La incidencia y prevalencia anuales agrupadas en todo el mundo son 1.37 y 17.44 por 100,000 personas, respectivamente. Se ha observado una tendencia al incremento en la prevalencia de HAI tanto en hombres como en mujeres.

La HAI es la causa del 57% de las enfermedades autoinmunes hepáticas en Cuba, del 4 al 6% de los trasplantes hepáticos en Perú y es la segunda causa más común de insuficiencia hepática aguda en Argentina (25%)<sup>4</sup>.

### FISIOPATOLOGÍA

La patogénesis de la HAI involucra la interacción de factores genéticos y ambientales. La HAI se asocia con

moléculas HLA de clase II, principalmente HLA-DRB\*0301, HLA-DRB\*0401 en pacientes en Europa y Norteamérica. Un metaanálisis de la asociación del complejo HLA clase II con HAI, que incluyó estudios de México, Venezuela y Colombia, mostró como factores de riesgo de HAI los alelos DRB1\*0405 y DRB1\*1301, DQB1\*02, y DQB1\*0603, y concluyó que HLA-DR3 no se asoció de manera significativa en pacientes latinoamericanos<sup>5</sup>.

Factores ambientales como infecciones virales, medicamentos o productos de herbolaria y alteraciones en microbiota intestinal pueden desencadenar el desarrollo de HAI mediante la pérdida de la tolerancia a los autoantígenos hepáticos. La asociación con moléculas HLA de clase II que están involucradas en la presentación antigénica a linfocitos T CD4+, y la acumulación anticuerpos como consecuencia de la interacción de linfocitos T CD4+ y linfocitos B demuestra que la reactividad de células T a autoantígenos está involucrada en la patogénesis de la enfermedad. Este mecanismo está amplificado por defectos en mecanismos regulatorios, principalmente por alteraciones en la función de células T reguladoras (Treg). Alteraciones en la microbiota intestinal se han involucrado también en la patogénesis de la HAI mediante translocación bacteriana y activación del sistema inmunitario.

### MANIFESTACIONES Y PRESENTACIÓN CLÍNICA

La HAI es asintomática en el 25-34% de los pacientes y la fatiga fácil es el síntoma principal en el 85% de los pacientes<sup>2,5</sup>. Aproximadamente un tercio de los pacientes presentan hepatitis icterica aguda, ocasionalmente progresando a insuficiencia hepática aguda. Esta presentación clínica es más común en niños y es rara en mayores de 30 años.

La HAI aguda se presenta en 25-75% de los pacientes, la insuficiencia hepática aguda asociada con encefalopatía ocurre en el 3-6% de los pacientes norteamericanos y europeos<sup>6</sup>. En series de Latinoamérica, la presentación de HAI aguda con ictericia y en algunas ocasiones con progresión

**Tabla 1. Definiciones de hepatitis autoinmune y de los objetivos del tratamiento**

| Condición                    | Definición                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Hepatitis autoinmune         | Anormalidades histológicas características (hepatitis de interfase con infiltración linfoplasmocitaria), elevación de AST, ALT y de IgG y presencia de uno o más autoanticuerpos característicos |
| Cirrosis inactiva            | Ausencia de infiltrados inflamatorios en tractos portales y bandas fibróticas en cirrosis                                                                                                        |
| Hepatitis autoinmune grave   | Ictericia, INR > 1.5 < 2, no encefalopatía; no historia previa de enfermedad hepática                                                                                                            |
| Insuficiencia hepática aguda | INR ≥ 2; encefalopatía hepática en un periodo de 26 semanas del inicio de la enfermedad; no encefalopatía; no historia previa de enfermedad hepática                                             |
| Remisión bioquímica          | Normalización de niveles séricos de AST, ALT e IgG (pacientes con cirrosis pueden tener elevación persistente de IgG)                                                                            |
| Remisión histológica         | Ausencia de inflamación en tejido hepático después de tratamiento                                                                                                                                |
| Falla al tratamiento         | Empeoramiento de hallazgos de laboratorio o histológicos a pesar de apego al tratamiento convencional                                                                                            |
| Respuesta incompleta         | Mejoría de hallazgos de laboratorio e histológicos que son insuficientes para satisfacer los criterios de remisión                                                                               |
| Recaída                      | Exacerbación de la actividad de la enfermedad después de inducción a la remisión y suspensión del tratamiento (o no apego al tratamiento)                                                        |
| Intolerancia al tratamiento  | Inhabilidad de continuar el tratamiento de mantenimiento debido a efectos secundarios de los medicamentos                                                                                        |

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; IgG: inmunoglobulina G; INR: índice internacional normalizado.

a insuficiencia hepática parece ser más común, ya que la presencia de hepatitis icterica aguda se ha reportado hasta en un 50% de los casos<sup>4</sup>.

A pesar de la presentación subclínica en pacientes caucásicos, un tercio de todos los pacientes adultos y casi el 50% de los niños ya tienen cirrosis al momento del diagnóstico, estas frecuencias son menores que en las series latinoamericanas, en las cuales la incidencia de cirrosis al momento del diagnóstico varía del 36 al 62%, de acuerdo con los criterios utilizados para su diagnóstico. En un estudio realizado en EE.UU. la población hispana tuvo la prevalencia más alta de cirrosis (55%) comparada con otros grupos étnicos y una mortalidad en general del 5%.

Los signos físicos generalmente están ausentes, con excepción de los signos de enfermedad crónica avanzada (telangiectasias, cabeza de medusa, esplenomegalia, ascitis, eritema palmar) o manifestaciones de enfermedad extrahepática autoinmune (vitiligo, enfermedad inflamatoria intestinal), la presencia de prurito o hiperpigmentación es inconsistente con el diagnóstico<sup>2</sup>.

## DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de HAI requiere de hallazgos histológicos compatibles y es subsecuentemente validado por los siguientes criterios: elevación de niveles séricos de aminotransferasas, elevación de niveles de IgG y/o marcador(es) serológico(s) positivo; y exclusión de enfermedades virales, hereditarias, metabólicas, colestásicas y asociadas con medicamentos que puedan semejar HAI<sup>7</sup>.

## Criterios diagnósticos

El diagnóstico se basa en los criterios bioquímicos, serológicos e histológicos establecidos por el Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG, por sus siglas en inglés). Los criterios diagnósticos simplificados fueron publicados en 2008 y aunque tienen menor sensibilidad (95 vs. 100%), tienen alta especificidad (90 vs. 73%). Las principales limitaciones de los criterios diagnósticos son baja precisión diagnóstica en enfermedades como colangitis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP) o insuficiencia hepática aguda<sup>2,7</sup>. Los criterios diagnósticos simplificados son una herramienta útil en la práctica clínica cotidiana, mientras que los criterios diagnósticos revisados pueden ser de utilidad en el diagnóstico de casos complejos (Tablas 2 y 3).

## Exámenes de laboratorio

La determinación de anticuerpos debe de ser selectiva y consistente con el fenotipo clínico que se está evaluando. Marcadores serológicos adicionales pueden obtenerse dependiendo de los resultados de pruebas previas y de acuerdo con las posibilidades diagnósticas que se establezcan<sup>2,7</sup>.

Al momento de su presentación, se detectan anticuerpos antinucleares (ANA) en el 80% de los adultos caucásicos en Norteamérica, anticuerpos antimúsculo liso (AML) en el 63% y anticuerpos antimicrosomales contra hígado-riñón tipo 1 (LKM1) se en el 3%. El 46% de los pacientes tienen ANA, AML o anti-LKM1 como hallazgo serológico único y el 51% presentan anticuerpos múltiples. Los ANA y AML son concurrentes

**Tabla 2. Criterios diagnósticos de HAI revisados**

| Características/parámetros                                                 | Puntaje |
|----------------------------------------------------------------------------|---------|
| Mujer                                                                      | +2      |
| Proporción de fosfatasa alcalina/AST (o ALT):                              |         |
| < 1.5                                                                      | +2      |
| 1.5-3.0                                                                    | 0       |
| > 3.0                                                                      | -2      |
| Globulinas o IgG > LSN:                                                    |         |
| >2 .0                                                                      | +3      |
| 1.5-2.0                                                                    | +2      |
| 1.0-1.5                                                                    | +1      |
| < 1.0                                                                      | 0       |
| ANA, AML o LKM1:                                                           |         |
| > 1:80                                                                     | +3      |
| 1:80                                                                       | +2      |
| 1:40                                                                       | +1      |
| < 1:40                                                                     | 0       |
| AMA positivos                                                              | -4      |
| Marcadores de hepatitis viral:                                             |         |
| Positivos                                                                  | -3      |
| Negativos                                                                  | +3      |
| Consumo previo de medicamentos o drogas hepatotóxicos:                     |         |
| Positivo                                                                   | +1      |
| Negativo                                                                   |         |
| Consumo de alcohol promedio:                                               |         |
| < 25 g/día                                                                 | +2      |
| > 60 g/día                                                                 | -2      |
| Histología hepática:                                                       |         |
| Hepatitis de interfase                                                     | +3      |
| Infiltrado linfoplasmocítico                                               | +1      |
| Rosetas de hepatocitos                                                     | +1      |
| Ninguno de los anteriores                                                  | -5      |
| Cambios biliares                                                           | -3      |
| Otros cambios                                                              | -3      |
| Otras enfermedades autoinmunes                                             | +2      |
| Parámetros opcionales:                                                     |         |
| Seropositividad para otros autoanticuerpos definidos HLA DRB1*03 o DRB1*04 | +2      |
| Respuesta al tratamiento:                                                  |         |
| Completa                                                                   | +1      |
| Recaída                                                                    | +2      |
| Interpretación pretratamiento:                                             |         |
| HAI definitiva                                                             | +3      |
| HAI probable                                                               | +2      |
| No HAI                                                                     | +1      |
| Interpretación postratamiento:                                             |         |
| HAI definitiva                                                             | > 15    |
| HAI probable                                                               | 10-15   |
| No HAI                                                                     | < 10    |

ALT: alanina aminotransferasa; AMA: anticuerpos antimitocondriales; AML: anticuerpos antimúsculo liso; ANA: anticuerpos antinucleares; AST: aspartato aminotransferasa; LKM1: anticuerpos antimicrosomales contra hígado-riñón tipo 1; LSN: límite superior normal; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; HAI: hepatitis autoinmune; IgG: inmunoglobulina G.

en < 10% de enfermedades hepáticas no asociadas con HAI, y la precisión diagnóstica para HAI se incrementa en aproximadamente del 58 al 74% si dos anticuerpos se encuentran presentes al momento del diagnóstico. Los anticuerpos anti-LKM1 deben de ser parte de la evaluación inicial en todos los pacientes pediátricos y en pacientes adultos con serología negativa para ANA y AML. Tienen una sensibilidad muy

baja en la población de Norteamérica (1%), sin embargo en la población pediátrica el 12 al 38% de los pacientes con HAI tienen anticuerpos positivos contra LKM1. Los ANA también pueden presentarse como un hallazgo serológico aislado en CEP (29%), infección crónica por hepatitis C (26%) y hepatitis B (32%), enfermedad de hígado graso no alcohólico (34%) y enfermedad hepática crónica asociada al uso de alcohol (4%)<sup>2,7</sup>.

La posibilidad de HAI seronegativa debe considerarse en todo paciente con hepatitis aguda o crónica sin etiología definida y se debe proseguir con la búsqueda de otros marcadores serológicos como anticuerpos antiantígeno soluble/hígado páncreas (SLA/LP), anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (pANCA) y anticuerpos hígado citosol tipo 1 (anti-LC1), así como la repetición periódica de anticuerpos basales (ANA, AML y anti-LKM1), ya que puede observarse una presencia tardía de anticuerpos en algunos pacientes con HAI. La frecuencia de HAI en ausencia de anticuerpos se ha descrito en el 7% de pacientes con enfermedad aguda grave, y entre el 1 y 34% en diversas series retrospectivas en pacientes con hepatitis criptogénica que ha sido subsecuentemente reclasificada como HAI.

La HAI de inicio agudo se puede definir con la presencia en conjunto con ictericia. Se presenta en el 25% de los pacientes y representa un reto diagnóstico, debido a que en algunos casos los pacientes no presentan características típicas de la enfermedad. Entre el 10-40% de los pacientes tienen anticuerpos negativos al momento del diagnóstico, el 30-40% tienen títulos bajos de ANA y el 25-47% tienen niveles normales de IgG. Un modelo predictivo específico para pacientes con HAI con insuficiencia hepática aguda que incluyó bilirrubina, índice internacional normalizado (INR), grado de encefalopatía hepática y cuenta plaquetaria al momento del ingreso al hospital puede ser de utilidad para predecir la sobrevida libre de trasplante a 21 días y la identificación de pacientes que requieren evaluación expedita de trasplante hepático<sup>6</sup>.

## Subclasificación de la hepatitis autoinmune

- HAI tipo 1. Es el tipo más frecuente de HAI (90% de los casos); se caracteriza por la detección de anticuerpos ANA, AML o anti-SLA/LP; asociación con HLA DR3, DR4 y DR13; presentación a cualquier edad; falla a tratamiento poco frecuente con frecuencia de recaída variable después de la suspensión de tratamiento y variabilidad en la necesidad de tratamiento de mantenimiento.
- HAI tipo 2. Se presenta en el 10% de los casos de HAI; se detectan autoanticuerpos LKM1, anti-LC1 y raramente anti-LKM tipo 3; se asocia con HLA DR3 y DR7; se presenta generalmente en la niñez y adultos

**Tabla 3. Criterios diagnósticos de HAI simplificados**

| Variable                    | Valor de corte                         | Puntaje |
|-----------------------------|----------------------------------------|---------|
| ANA o AML                   | ≥ 1:40                                 | +1      |
| ANA o AML                   | ≥ 1:80                                 | +1      |
| LKM1                        | ≥ 1:40                                 | +2      |
| SLA/LP                      | Positivo                               | +2      |
| IgG                         | > LSN                                  | +1      |
|                             | > 1.1 veces LSN                        | +2      |
| Histología hepática         | Compatible con HAI                     | +1      |
|                             | Típica de HAI (hepatitis de interfase) | +2      |
| Ausencia de hepatitis viral | Sí                                     | +2      |
| Interpretación              | ≥ 6                                    |         |
| HAI probable                | ≥ 7                                    |         |
| HAI definitiva              |                                        |         |

AML: anticuerpos antimúsculo liso; ANA: anticuerpos antinucleares; LKM1: anticuerpos antimicrosomales contra hígado-riñón tipo 1; LSN: *límite superior normal*; HAI: hepatitis autoinmune; IgG: inmunoglobulina G; SLA/LP: antiantígeno soluble/hígado páncreas

jóvenes; la presentación clínica e histopatológica es generalmente aguda y avanzada; tiene fallas frecuentes al tratamiento y recaídas frecuentes después de suspender el tratamiento; el tratamiento para mantener la remisión es muy común.

### Algoritmo diagnóstico para la evaluación de hepatitis autoinmune

Después de la exclusión de enfermedades hepáticas virales, asociada con medicamentos, hereditarias y metabólicas, en adultos deben de evaluarse los ANA y los AML, y los anticuerpos contra LKM1 deben de evaluarse si estos se encuentran ausentes. ANA, AML y LKM1 deben de evaluarse en todos los pacientes pediátricos inicialmente. Los hallazgos de la biopsia hepática pueden apoyar el diagnóstico de HAI o sugerir diagnósticos diferenciales que pueden incluir síndrome de sobreposición, CBP, CEP, HAI con hígado graso o esteatohepatitis no asociada a alcohol (EHNA). La ausencia de ANA, AML y LKM1 justifica otras pruebas serológicas que puede incluir anticuerpos contra SLA/LP, pANCA, anti-transglutaminasa tisular (tTG) y AMA. La seropositividad para uno de estos anticuerpos puede sustentar el diagnóstico de HAI o sugerir otros diagnósticos incluyendo enfermedad celíaca<sup>2,7</sup> (Fig. 1).

### Histología

La demostración histológica de hepatitis es un prerrequisito para el diagnóstico de HAI y debe formar parte del abordaje diagnóstico inicial. No existen características histológicas que sean patognomónicas de HAI, pero la hepatitis de interfase, necrosis periportal, emperipolesis y rosetas de hepatocitos son sugestivas de HAI (Tabla 4). Estas

características deben ser descritas por el patólogo además del grado (índice de actividad de hepatitis) y estadio de la enfermedad (fibrosis).

En HAI con insuficiencia hepática aguda pueden presentarse: perivenulitis central, infiltrado linfoplasmocítico, folículos linfoides y necrosis hepática masiva.

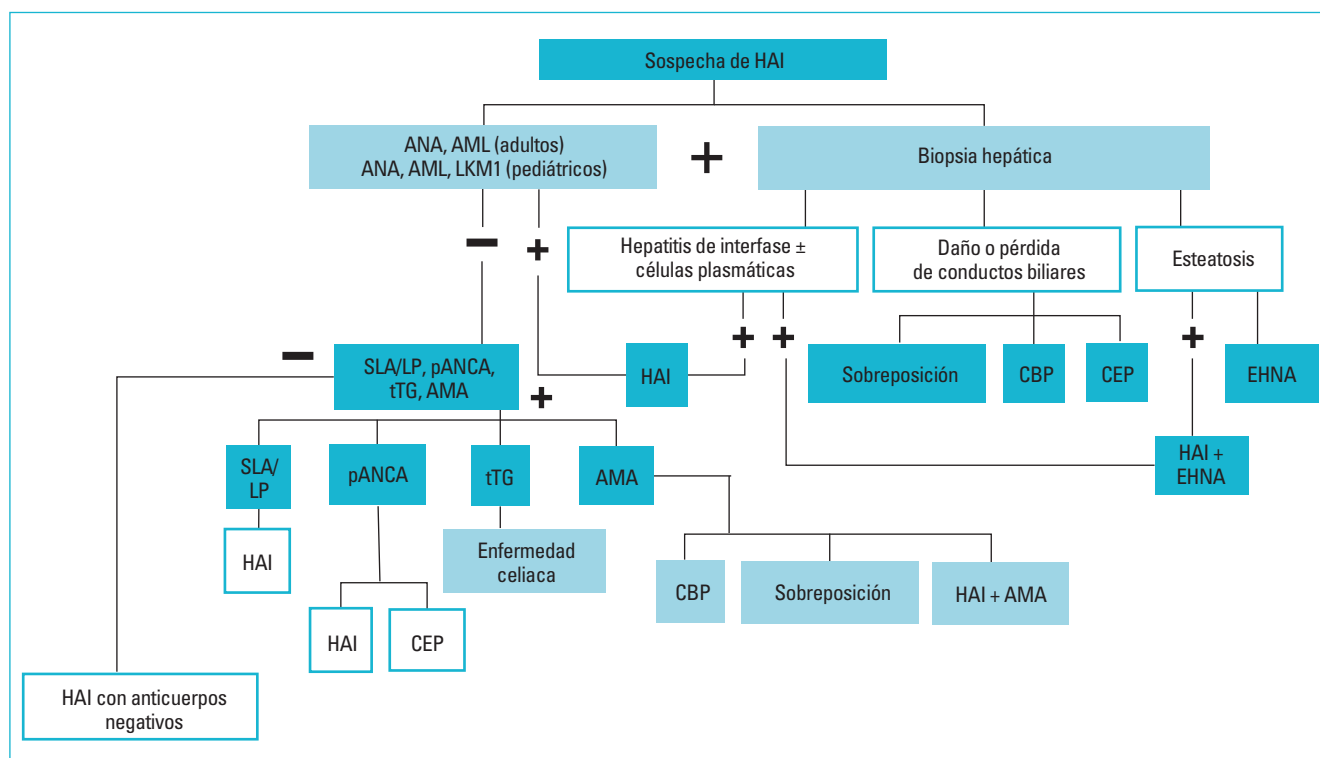
Un consenso reciente propone estandarizar los criterios histológicos de AIH de la siguiente manera:

- HAI probable. Si un infiltrado linfoplasmocítico está presente con por lo menos una de las siguientes dos características: más que un grado leve de hepatitis de interfase o más que un grado leve de hepatitis lobular.
- HAI posible. Si las dos características probables se encuentran ausentes en ausencia de características histológicas sugerentes de otra enfermedad o si una o dos de las características probables están presentes en combinación con características histológicas sugerentes de otra enfermedad hepática.
- HAI poco probable. Si existen características histológicas sugerentes de otra enfermedad hepática y si las características de HAI probable se encuentran ausentes.

### TRATAMIENTO

Desde la década de los 70, tres ensayos controlados clínicos demostraron la eficacia de la terapia con corticoesteroides en pacientes con HAI. El tratamiento con prednisona o prednisolona o budesonida en combinación con azatioprina se considera la terapia estándar. Sin embargo, no todos los pacientes responden a este tratamiento y los que responden pueden recaer después del suspenderlo.

El tratamiento estándar para adultos con HAI es prednisona, prednisolona o budesonida en combinación con azatioprina (Fig. 2). La terapia debe continuarse hasta la



**Figura 1.** Algoritmo diagnóstico para la evaluación de HAI. AML: anticuerpos antimúsculo liso; ANA: anticuerpos antinucleares; CBP: colangitis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; LKM1: anticuerpos antimicrosomales contra hígado-riñón tipo 1; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; HAI: Hepatitis autoinmune; pANCA: anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo; SLA/LP: antiantígeno soluble/hígado páncreas; tTG: antitransglutaminasa tisular (adaptada de Mack et al., 2020<sup>3</sup>).

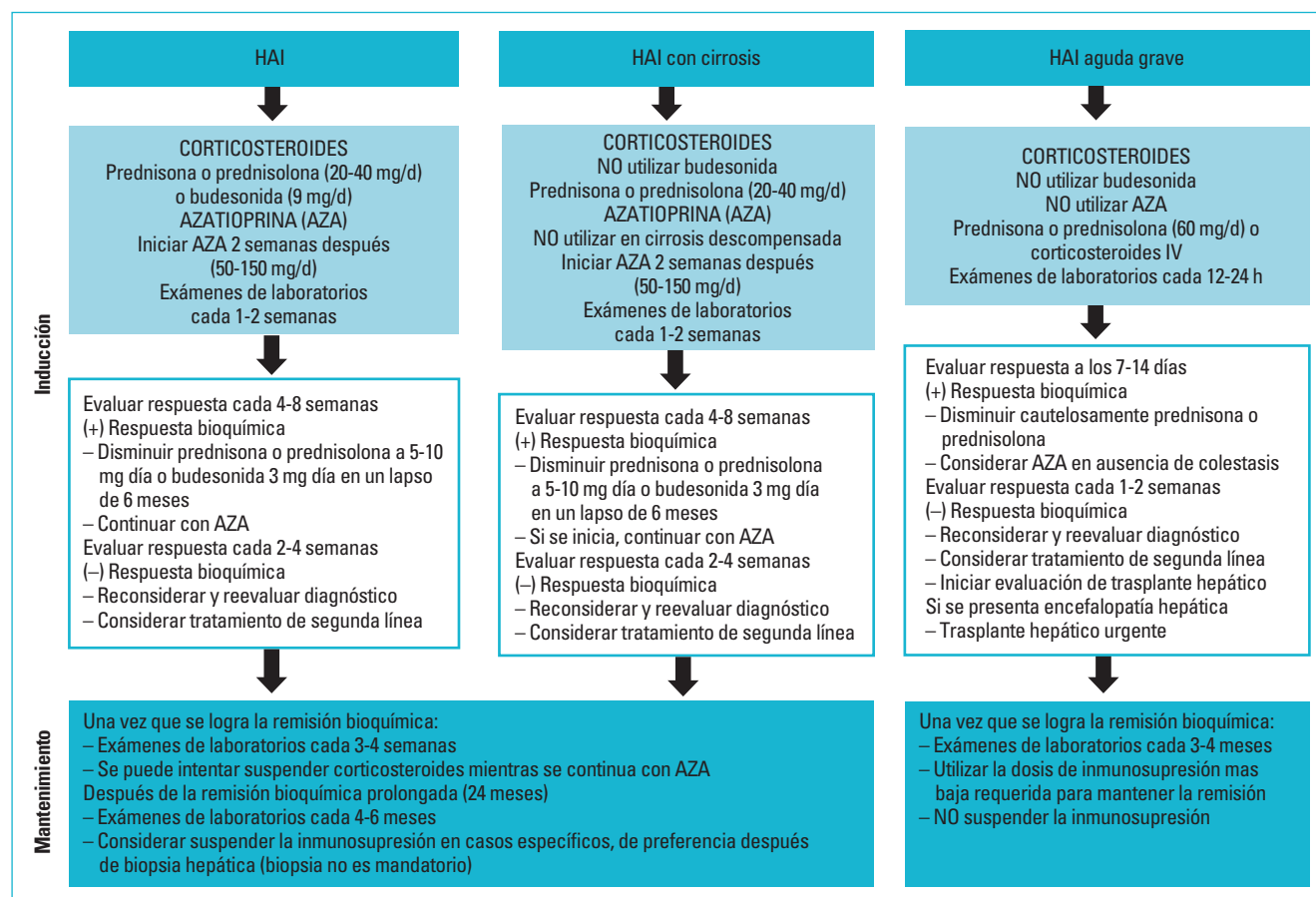
**Tabla 4. Características histológicas basadas en los criterios diagnósticos de HAI simplificados**

| Categoría histológica                                                        | Características morfológicas                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Típica para HAI (las tres características principales deben estar presentes) | 1. Hepatitis de interfase: infiltrado linfocítico/linfoplasmacítico en tríada portal que se extiende hasta el área lobar<br>2. Emperipolesis: presencia intacta de un linfocito o célula plasmática dentro del citoplasma del hepatocito<br>3. Rosetas de hepatocitos: hepatocitos agrupados alrededor de un área central |
| Compatible con HAI                                                           | Patrón de hepatitis crónica con infiltración linfocítica<br>Ausencia de todas las características principales consideradas típicas                                                                                                                                                                                        |
| Atípica para HAI                                                             | Hallazgos compatibles con otros diagnósticos                                                                                                                                                                                                                                                                              |

HAI: hepatitis autoinmune.

remisión, falla del tratamiento, respuesta incompleta o la toxicidad por medicamentos. El tratamiento debe continuarse al menos por dos años, sin embargo la duración debe determinarse con base en la respuesta y la tolerancia a los medicamentos. La duración media del tratamiento requerida para la resolución de los síntomas, normalización las pruebas de pruebas de función hepática y la mejoría de los hallazgos histológicos es de dos años. La resolución de los hallazgos histológicos generalmente se presenta después de seis meses de la remisión clínica y bioquímica. El objetivo principal del tratamiento es la normalización completa de los

síntomas clínicos, aminotransferasas, IgG y hallazgos histológicos. La normalización de las aminotransferasas, de la  $\gamma$ -globulina y de los niveles de IgG, con la resolución histológica reduce el riesgo relativo de recaída después de la retirada de los medicamentos de 3 hasta 11 veces. La biopsia hepática antes de la retirada total del tratamiento es el mejor método para confirmar la resolución completa de la enfermedad y decidir si es factible suspender totalmente el tratamiento. Esto se debe a que hasta el 50% de los pacientes con niveles normales de aminotransferasas normales y  $\gamma$ -globulinas tienen hepatitis de la interfase en la biopsia y estos pacientes



**Figura 2.** Tratamiento de primera línea para hepatitis autoinmune (HAI) (adaptada de Mack et al., 2020<sup>9</sup>).

generalmente recaen después de suspender el tratamiento; por lo tanto, su identificación es indicación para la prolongación del tratamiento inmunosupresor<sup>2,7</sup>.

Las respuestas subóptimas al tratamiento incluyen la falla al tratamiento, la respuesta incompleta y la toxicidad a medicamentos. La falla del tratamiento se define como el deterioro de la función hepática durante el tratamiento, caracterizada por aumento progresivo de las aminotransferasas o bilirrubina. Estos pacientes tienen una alta probabilidad de desarrollar cirrosis hepática, requerir trasplante hepático o morir por insuficiencia hepática. Una respuesta incompleta se declara arbitrariamente después de seis meses de terapia convencional sin alcanzar remisión completa. Los pacientes mejoran, pero no a un grado para satisfacer criterios de remisión completa y tienen un mayor riesgo de desarrollar cirrosis hepática y sus complicaciones.

Estudios multicéntricos recientes han demostrado que la respuesta completa (normalización de aminotransferasa e IgG) se observa en menos del 60% de los pacientes a un año del tratamiento<sup>8</sup>.

Es importante chequear los niveles de vitamina D en los pacientes con HAI y suplementar apropiadamente, ya

que la deficiencia severa de vitamina D se asocia con falta de respuesta al tratamiento, progresión a cirrosis y muerte relacionada con insuficiencia hepática o necesidad de trasplante hepático<sup>9</sup>. La deficiencia severa de vitamina D es un biomarcador pronóstico en la HAI.

Los efectos secundarios son frecuentes y se reportan hasta en el 80% de los pacientes que usan prednisona después de dos años y conduce a discontinuación en el 15%; mientras que los efectos secundarios a la azatioprina se reportan hasta en el 25% de los pacientes que usan prednisona después de dos años y lleva a discontinuación en el 10%<sup>10</sup>.

La toxicidad a los medicamentos requiere reducción de la dosis o la discontinuación prematura de la prednisona o la azatioprina y el uso continuo la inmunosupresión tolerada en una dosis ajustada. En pacientes con efectos secundarios a la prednisona y con HAI moderada sin cirrosis, la budesonida es una opción apropiada, mientras que en los pacientes con efectos secundarios a la azatioprina, el uso de micofenolato de mofetilo es una opción adecuada<sup>10,11</sup>.

Las recaídas después de suspender el tratamiento ocurren en el 40 al 85% de los pacientes dependiendo de los

valores de pruebas de función hepática y resultados histológicos antes de la retirada del medicamento. Las recaídas se caracterizan por aumento de los niveles de aminotransferasas por arriba de 2-3 veces el valor superior normal. Si se realiza biopsia hepática (si bien no es necesaria para el diagnóstico de recaída), generalmente revela hepatitis de interfase moderada a severa. El retratamiento con el régimen original induce típicamente otra remisión, pero las recaídas se repiten hasta en el 70% después de seis meses de la retirada de los medicamentos. Con cada recaída y retratamiento aumenta la frecuencia de cirrosis y sus complicaciones, la posibilidad de requerir un trasplante hepático y los efectos secundarios relacionados con los medicamentos. Por lo tanto, los pacientes con más de dos recaídas son candidatos recibir tratamiento indefinidamente con dosis baja de prednisona o azatioprina.

El trasplante hepático está indicado en paciente con cirrosis descompensada secundaria a HAI y en pacientes con presentación aguda grave que no responde a tratamiento o pacientes con insuficiencia hepática fulminante. La supervivencia del paciente y del injerto después del trasplante es del 80-90% a los cinco años y del 75% a los 10 años. La recurrencia de HAI después del trasplante es de aproximadamente el 20% de los pacientes después de los cinco años, especialmente en los individuos que reciben tratamiento inmunosupresor de forma inadecuada<sup>12,13</sup>. Los ajustes en el régimen inmunosupresor generalmente controlan la enfermedad recurrente, e infrecuentemente se presenta cirrosis del injerto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4:18017.
2. Mack CL, Adams D, Assis DN, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis in adults and children: 2019 Practice guidance and guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2020;72(2):671-722.
3. Montano-Loza AJ, Allegretti JR, Cheung A, et al. Single topic conference on autoimmune liver disease from the Canadian Association for the Study of the Liver. *Can Liver J*. 2021;4(4):401-25.
4. Terrabuo D, Porta G, Cancado E. Particularities of autoimmune hepatitis in Latin America. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2020;16(3):101-7.
5. Czaja AJ. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis: Current status and future directions. *Gut Liver*. 2016;10(2):177-203.
6. Enke T, Livingston S, Rule J, et al. Autoimmune hepatitis presenting as acute liver failure: A 20-year retrospective review of North America. *Liver Transpl*. 2023;29(6):570-80.
7. European Association for the Study of the L. EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *J Hepatol*. 2015;63(4):971-1004.
8. Plagiannakos C, Montano-Loza AJ, Lytvayak E, et al. A 1000 patient Canadian network for autoimmune liver disease evaluation of clinical and demographic patterns of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2022;76:S1488-S1489.
9. Ebadi M, Bhanji RA, Mazurak VC, et al. Severe vitamin D deficiency is a prognostic biomarker in autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019;49(2):173-82.
10. Lohse AW, Sebode M, Jorgensen MH, et al. Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. 2020;73(6):1496-506.
11. Pape S, Snijders R, Gevers TJG, et al. Systematic review of response criteria and endpoints in autoimmune hepatitis by the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol*. 2022;76(4):841-9.
12. Montano-Loza AJ, Ronca V, Ebadi M, et al. Risk factors and outcomes associated with recurrent autoimmune hepatitis following liver transplantation. *J Hepatol*. 2022;77(1):84-97.
13. Stirnimann G, Ebadi M, Czaja AJ, et al. Recurrent and de novo autoimmune hepatitis. *Liver Transpl*. 2019;25(1):152-66.



## CAPÍTULO 13

# Hepatitis por inhibidores del punto de control inmunitario

Juan Fernando Gallegos-Orozco

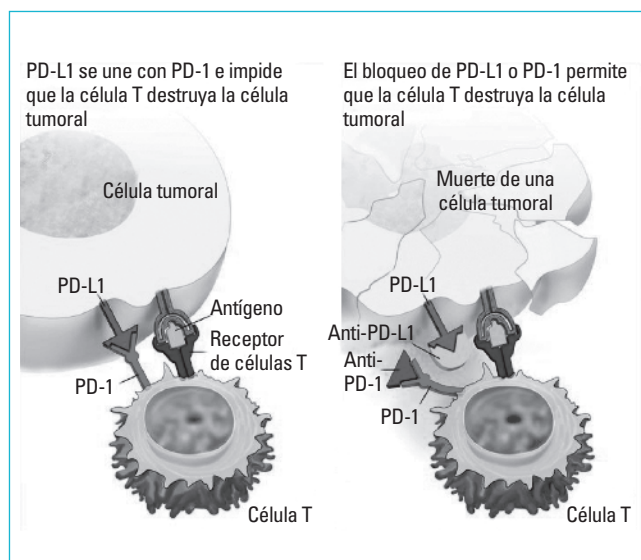
## INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia ha desempeñado un papel relevante dentro del tratamiento de las neoplasias malignas de la sangre y de los tumores sólidos en los últimos 15 años. Una de las estrategias de inmunoterapia más comunes es el uso de los llamados inhibidores del punto de control inmunitario (ICI). Desde su aprobación por la *Food and Drug Administration* (FDA) en 2011, los ICI se han vuelto parte esencial del tratamiento de diversas neoplasias malignas. Los ICI se pueden usar en monoterapia o en combinación con otros ICI e incluso con otras modalidades terapéuticas.

Los «puntos de control inmunitario» son moléculas que regulan el sistema inmunitario y juegan un papel relevante en la prevención de la autoinmunidad al impedir la activación de los linfocitos T cuando el receptor de células T se adhiere a un autoantígeno. Algunas células malignas usan esta estrategia para evadir la respuesta inmunitaria y poder así continuar multiplicándose (Fig. 1). Los ICI son anticuerpos monoclonales que contrarrestan este mecanismo de evasión inmunitaria al interrumpir la interacción entre las proteínas del punto de control inmunitario y sus ligandos, quitando el «velo de invisibilidad» de las células tumorales, permitiendo así que sean identificadas y destruidas por los linfocitos T y otras células del sistema inmunitario<sup>1</sup>.

Los ICI ejercen su mecanismo inhibitorio en alguno de los siguientes puntos de control inmunitario: PD-1 (muerte programada 1), PD-L1 (ligando 1 de muerte programada) y CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte-associated molecule 4*). Los ICI que están actualmente aprobados para uso clínico se enumeran en la tabla 1.

Como cualquier otro tratamiento, los ICI producen efectos adversos, incluyendo algunos que específicamente tienen que ver con su mecanismo de acción, es decir, efectos adversos de origen inmunitario (EAI). La incidencia de los EAI varía de acuerdo con el tipo de ICI, la dosis, el uso combinado con otros ICI o su combinación con otras terapias como quimioterapia convencional o terapias moleculares como



**Figura 1.** Función de los puntos de control inmunitario como estrategia de evasión al sistema inmunitario en células cancerosas y mecanismo de acción de los anticuerpos monoclonales inhibidores de los puntos de control inmunitario. PD-1: muerte programada 1; PD-L1: ligando 1 de muerte programada.

los inhibidores de cinasas. Aproximadamente el 75% de los enfermos tratados con anti-PD-1 o anti-PD-L1 desarrollarán algún EAI (15% grado 3-5), mientras que los anti-CTLA-4 producen EAI en el 90% de los enfermos (34% grado 3-5) y el 90% de los enfermos tratados con combinaciones de ICI padecerán al menos un EAI (55% grado 3-5). Los EAI frecuentemente afectan piel, aparato digestivo, hígado, pulmones y glándulas endocrinas<sup>2</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA

En un metaanálisis reciente se describe con detalle la hepatotoxicidad por ICI en 106 ensayos clínicos controlados con aproximadamente 165,000 pacientes. La incidencia de EAI del hígado por ICI fue del 5% (intervalo de confianza del

**Tabla 1. Inhibidores de puntos de control inmunitario aprobados por la FDA (Food and Drug Administration de los EE.UU.)**

| Fármaco       | Diana  | Indicación                                                                                                                                                                                                                     | Año aprobado por la FDA |
|---------------|--------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|
| Ipilimumab    | CTLA-4 | Melanoma, cáncer de células renales, cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular, cáncer pulmonar, mesotelioma                                                                                                                 | 2011                    |
| Nivolumab     | PD-1   | Melanoma, cáncer de células renales, cáncer colorrectal, carcinoma hepatocelular, cáncer pulmonar, mesotelioma, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma urotelial, adenocarcinoma esofágico o gástrico, linfoma de Hodgkin        | 2014                    |
| Pembrolizumab | PD-L1  | Melanoma, cáncer pulmonar, cáncer de cabeza y cuello, cáncer urotelial, adenocarcinoma gástrico, cáncer colorrectal, linfoma de Hodgkin, cáncer cervicouterino, carcinoma de células de Merkel, cáncer de mama triple negativo | 2014                    |
| Atezolizumab  | PD-L1  | Melanoma, cáncer pulmonar, carcinoma hepatocelular, carcinoma urotelial                                                                                                                                                        | 2016                    |
| Avelumab      | PD-L1  | Carcinoma de células de Merkel, carcinoma urotelial, carcinoma renal                                                                                                                                                           | 2017                    |
| Durvalumab    | PD-L1  | Cáncer de pulmón                                                                                                                                                                                                               | 2017                    |
| Cemiplimab    | PD-1   | Cáncer de pulmón, carcinoma escamoso de la piel, carcinoma basocelular                                                                                                                                                         | 2018                    |

CTLA-4: antígeno 4 de linfocitos T citotóxicos; PD-1: muerte programada 1; PD-L1: ligando 1 de muerte programada.

95% [IC95%]: 3-7%), mientras que la mortalidad asociada a hepatitis por ICI fue menor del 0.1%. La incidencia de hepatitis por ICI con la monoterapia de anti-PD-1 o anti-PD-L1 fue del 2.5% (IC95%: 1.8-3.4%), comparada con la monoterapia anti-CTLA-4 del 6% (IC95%: 0.2-11%), mientras que la mayor incidencia se describió en la terapia combinada anti-PD-1/anti-PD-L1 con anti-CTLA-4 con una incidencia del 9% (IC95%: 1-19%)<sup>3</sup>.

La incidencia de toxicidad hepática por ICI suele ser mayor en enfermos con carcinoma hepatocelular (CHC), pues la gran mayoría de ellos padecen de cirrosis o de hepatitis B crónica. En los ensayos clínicos de nivolumab (anti-PD-1) en CHC, el 15% presentaron elevaciones de la alanina aminotransferasa (ALT) de cualquier gravedad y el 6% desarrollaron elevaciones grado 3-5. De manera similar, en un ensayo clínico de pembrolizumab (anti-PD-1) el 9% de los pacientes tuvieron elevaciones de ALT y el 4% tuvieron elevaciones grado 3-5. En comparación, en un ensayo clínico de tremelimumab (anti-CTLA-4), el 19% tuvieron elevaciones de ALT y el 9% padecieron elevaciones grado 3-5<sup>4-6</sup>.

Con respecto al uso de ICI en pacientes con hepatopatía crónica como hepatitis B o hepatitis C, no se ha visto un aumento significativo de la incidencia o gravedad de la hepatitis por ICI. Sin embargo, es indispensable contar con la serología de hepatitis viral crónica antes del inicio del tratamiento con ICI. En aquellos pacientes con hepatitis B crónica, se debe lograr el control virológico, idealmente antes del tratamiento con ICI. En pacientes con hepatitis C crónica con replicación viral, el uso de ICI puede resultar en una reducción de la carga viral. De tal manera que los

ICI se pueden usar incluso en aquellos enfermos con replicación del virus C. De cualquier forma, es recomendable dar tratamiento de erradicación con antivirales de acción directa, pues la respuesta virológica sostenida trae beneficios clínicos en pacientes con cirrosis y CHC<sup>7</sup>.

## PATOGENIA

Una de las características fundamentales de los ICI es la activación de los linfocitos T, lo que lleva no solo a respuestas celulares antitumorales, sino también a la pérdida de la tolerancia a autoantígenos. En el caso del hígado, esto se manifiesta como citotoxicidad y muerte de los hepatocitos mediada por linfocitos T activados. Sin embargo, los mecanismos moleculares que llevan a esta reacción siguen en estudio. Tampoco sabemos por qué solo algunos pacientes padecen hepatitis por ICI, mientras que la mayoría no la padecerán, por lo que suponemos que la patogenia de la hepatitis por ICI es multifactorial<sup>8</sup>.

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los EAi hepáticos se caracterizan primordialmente por la elevación de las enzimas hepáticas, sobre todo de ALT y de aspartato aminotransferasa (AST), aunque también se pueden ver elevaciones en fosfatasa alcalina, gamma-glutamil transpeptidasa e incluso en bilirrubina. El patrón hepatocelular o el patrón mixto en la elevación de las enzimas hepáticas suele ser más frecuente que el patrón puramente colestásico<sup>9</sup>.

**Tabla 2. Clasificación de la severidad de la hepatitis por ICI según los criterios de la terminología común para efectos adversos (versión 4.03)**

| Grado                    | Leve (1) | Moderado (2) | Grave (3) | Riesgo de muerte (4) |
|--------------------------|----------|--------------|-----------|----------------------|
| ALT (xVSN)               | >1-3x    | >3-5x        | >5-20x    | >20x                 |
| AST (xVSN)               | >1-3x    | >3-5x        | >5-20x    | >20x                 |
| FA (xVSN)                | >1-2.5x  | >2.5-5x      | >5-20x    | >20x                 |
| GGT (xVSN)               | >1-2.5x  | >2.5-5x      | >5-20x    | >20x                 |
| Bilirrubina total (xVSN) | >1-1.5x  | >1.5-3x      | >3-10x    | >10x                 |

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamiltanspeptidasa; ICI: inhibidores del punto de control inmunitario; xVSN: veces por arriba del valor normal.

La mayoría de los enfermos tienen elevaciones de las enzimas hepáticas sin manifestaciones clínicas y cuando presentan síntomas, estos suelen ser inespecíficos, tales como malestar general, fiebre y erupción cutánea. También pueden presentar síntomas asociadas a EAI de otros órganos tales como diarrea, hipotiroidismo o manifestaciones reumatológicas. Rara vez los enfermos presentan ictericia como síntoma principal de hepatitis por ICI y excepcionalmente los enfermos se pueden presentar con datos de hepatitis fulminante<sup>9</sup>.

Con respecto al tiempo de exposición al tratamiento con ICI, se ha descrito gran variabilidad entre el comienzo y la duración de la terapia inmunológica y el desarrollo de hepatotoxicidad, aunque en general parece ser más breve con los anti-CTLA-4 (1 a 7 semanas) que con anti-PD-1 o anti-PD-L1 (2 a 49 semanas)<sup>8</sup>.

La severidad de los efectos adversos se define con base en los criterios de la terminología común, pues es el instrumento en uso habitual para clasificar la gravedad de cualquier efecto adverso en un ensayo clínico. Cuando se trata de la hepatitis por ICI, la severidad tiene que ver con el número de veces que las enzimas hepáticas y/o la bilirrubina se elevan por encima del valor normal. Los grados de severidad según este esquema se enumeran del 1 al 5, donde 1 es leve, 2 es moderado, 3 es grave, 4 es que pone en riesgo la vida y 5 es muerte por hepatotoxicidad (Tabla 2)<sup>1</sup>. Cabe agregar que esta escala de gravedad de hepatitis por ICI tiene sus limitaciones, pues en ocasiones no correlaciona desde el punto de vista clínico con la presencia de hepatitis grave o incluso de insuficiencia hepática fulminante. Sin embargo es la escala que normalmente se usa para tomar decisiones terapéuticas<sup>7</sup>.

## EVALUACIÓN Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Las elevaciones en las enzimas hepáticas son comunes en los enfermos en tratamiento oncológico y su etiología es diversa. La hepatitis por ICI representa solo una proporción

de las elevaciones enzimáticas, por lo que debemos hacer una evaluación extensa para identificar otras causas de hepatitis. La urgencia y extensión de dicha evaluación generalmente tienen que ver con la gravedad de la elevación de las pruebas de funcionamiento hepático, de manera que aquellos pacientes con elevaciones leves a moderadas no suelen requerir una evaluación extensiva. Sin embargo, los enfermos con elevaciones graves (grados 3 y 4) necesitan una evaluación diagnóstica oportuna y extensa. Esta debe incluir una anamnesis dirigida a identificar factores de riesgo para hepatopatía, tales como consumo de alcohol, enfermedad hepática preexistente, uso de herbolaria y remedios caseros. Debemos conocer qué tratamiento oncológico ha recibido el enfermo, así como identificar la exposición a antibióticos en el pasado reciente. Se recomiendan también pruebas serológicas para hepatitis virales agudas y hepatitis autoinmune, además de exámenes de sangre para identificar la presencia de EAI de otros órganos. Cabe mencionar aquí que, si bien la hepatitis por ICI tiene un trasfondo inmunitario, esta se diferencia claramente de la hepatitis autoinmune<sup>8,10</sup>.

Con respecto a pruebas de imagen, se recomienda un ultrasonido abdominal con Doppler para evaluar la presencia de problemas vasculares, sobre todo trombosis de la vena porta o de las venas suprahepáticas (síndrome de Budd-Chiari), así como identificar obstrucción de las vías biliares en aquellos pacientes con ictericia o patrón colestásico de las pruebas de funcionamiento hepático. En casos de sospecha de metástasis hepáticas, son de utilidad los estudios con contraste endovenoso (tomografía computarizada o resonancia magnética).

En casos selectos, sobre todo en pacientes con hepatitis grave, la biopsia hepática puede ayudar a establecer el diagnóstico de hepatitis por ICI o identificar alguna otra etiología de las anomalías en las enzimas hepáticas. Los hallazgos histológicos no son patognomónicos de hepatitis por ICI, sin embargo se han descrito dos patrones principales: a) hepatitis aguda con inflamación lobulillar y

cuerpos acidófilos, y b) necrosis centrolobulillar. Si bien el daño por anti-PD-1/anti-PD-L1 es inespecífico, las biopsias en pacientes con hepatitis por anti-CTLA-4 suelen mostrar hepatitis granulomatosa. En algunos casos se ha descrito la presencia de daño a los conductos biliares, con evidencia histológica de colangitis aguda o de colangitis linfocítica y proliferación de los conductillos biliares<sup>7</sup>.

## TRATAMIENTO

El tratamiento actual de la hepatitis por ICI se basa sobre todo en recomendaciones de sociedades internacionales y en el consenso de expertos, pues no hay ensayos controlados que evalúen diferentes modalidades terapéuticas. Aunque existen algunas diferencias en las recomendaciones provenientes de las diversas organizaciones médicas que las respaldan, la mayoría tienen en común la interrupción temporal o permanente de los ICI y el uso de esteroides como agentes de primera línea, así como el uso de otros inmunosupresores como agentes de segunda y tercera línea (micofenolato de mofetilo, inhibidores de calcineurina, anticuerpos antitimoglobulina).

Recomendaciones de tratamiento según la gravedad de la hepatotoxicidad, en especial una vez que se han descartado otras causas de elevaciones en las pruebas de funcionamiento hepático<sup>2,11</sup>:

- Grado 1: se puede continuar el tratamiento con ICI, con vigilancia clínica cercana, incluyendo pruebas de función hepática al menos una vez a la semana.
- Grado 2: interrumpir el tratamiento por ICI y otros fármacos hepatotóxicos. Seguimiento cercano con pruebas de función hepática al menos tres veces por semana. Algunas guías recomiendan comenzar prednisona o equivalente por vía oral (0.5-1 mg/kg/día), mientras otras sugieren un periodo de observación y solo en ausencia de mejoría o en presencia de empeoramiento de las pruebas de función hepática entonces iniciar los corticosteroides a dichas dosis. Si existe una respuesta bioquímica con reducción de las enzimas hepáticas a toxicidad grado 1 o a la normalización de estas, entonces se puede iniciar la reducción de la dosis del esteroide e incluso reiniciar el tratamiento con ICI.
- Grado 3: discontinuación permanente del ICI e inicio inmediato del tratamiento con prednisona (1-2 mg/kg/día) con seguimiento diario o cada tercer día de las enzimas hepáticas. Considerar hospitalización para tratamiento endovenoso con metilprednisolona (1-2 mg/kg/día). Si no hay una mejoría bioquímica en 3-5 días, agregar un agente de segunda línea como el micofenolato de mofetilo y seguir las enzimas

hepáticas diariamente. Una vez que se ha conseguido una respuesta bioquímica satisfactoria, se recomienda la reducción gradual de los corticosteroides en un plazo de 4-6 semanas.

- Grado 4: discontinuación permanente del ICI e inicio inmediato del tratamiento con prednisona (1-2 mg/kg/día) con seguimiento diario de las enzimas hepáticas e introducción temprana de micofenolato de mofetilo en caso de no haber mejoría bioquímica. Otra opción es la hospitalización para tratamiento con metilprednisolona endovenosa (2 mg/kg/día), agregando micofenolato de mofetilo en ausencia de respuesta a tres días de tratamiento. Considerar transferir al paciente a un centro especializado en el manejo de estos enfermos, además de obtener una biopsia hepática en caso de duda diagnóstica. En caso de mejoría bioquímica, se debe reducir gradualmente la dosis de corticosteroides hasta su discontinuación completa en 4-6 semanas. Si el paciente no ha respondido a estas medidas, se pueden usar otros inmunosupresores, tales como los inhibidores de calcineurina (tacrolímus y ciclosporina) o en casos seleccionados, los anticuerpos antitimoglobulina.

## CONCLUSIONES

La toxicidad hepática mediada por efectos adversos inmunitarios de los anticuerpos monoclonales inhibidores de los puntos de control inmunitario se ha convertido en un problema clínico común en los últimos 15 años, por lo que es frecuente que como gastroenterólogos y hepatólogos seamos consultados para su diagnóstico y tratamiento, sobre todo en los casos más graves. En cada caso es necesario llevar a cabo una historia clínica completa y una evaluación diagnóstica extensa para establecer un diagnóstico diferencial apropiado y establecer la gravedad de la hepatotoxicidad. Una vez concluido este paso, deberemos proceder al tratamiento médico, que incluye la suspensión del tratamiento inmuno-oncológico y el uso de prednisona o corticosteroides similares en primera línea, seguido de tratamientos de segunda y tercera línea (micofenolato de mofetilo, inhibidores de calcineurina, anticuerpos antitimoglobulina) en los casos refractarios a los esteroides. Se deben reiniciar los ICI solo en casos seleccionados y en colaboración estrecha con los médicos oncólogos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Peeraphatdit TB, Wang J, Odenwald MA, et al. Hepatotoxicity from immune checkpoint inhibitors: A systematic review and management recommendation. *Hepatology*. 2020;72:315-29.

2. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021;9:e002435.
3. Zheng C, Huang S, Lin M, et al. Hepatotoxicity of immune checkpoint inhibitors: What is currently known. *Hepatol Commun*. 2023;7:e0063.
4. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet*. 2017;389:2492-502.
5. Zhu AX, Finn RS, Edeline J, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:940-52.
6. Duffy AG, Ulahannan SV, Makorova-Rusher O, et al. Tremelimumab in combination with ablation in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2017;66:545-51.
7. De Martin E, Michot JM, Rosmorduc O, et al. Liver toxicity as a limiting factor to the increasing use of immune checkpoint inhibitors. *JHEP Rep*. 2020;2:100170.
8. Remash D, Prince DS, McKenzie C, et al. Immune checkpoint inhibitor-related hepatotoxicity: A review. *World J Gastroenterol*. 2021;27:5376-91.
9. Bessone F, Björnsson ES. Drug-induced liver injury due to biologics and immune checkpoint inhibitors. *Med Clin North Am*. 2023;107:623-40.
10. Hercun J, Vincent C, Bilodeau M, et al. Immune-mediated hepatitis during immune checkpoint inhibitor cancer immunotherapy: Lessons from autoimmune hepatitis and liver immunology. *Front Immunol*. 2022;13:907591.
11. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO Guideline update. *J Clin Oncol*. 2021;39:4073-126.



## CAPÍTULO 14

# Síndrome de sobreposición

Aldo J. Montaña Loza

### INTRODUCCIÓN

El término «síndrome de sobreposición» se utiliza para describir un subgrupo de enfermedades autoinmunes hepáticas poco frecuentes y que se distinguen por tener características bioquímicas, inmunológicas, histológicas o colangiográficas de más de una de las enfermedades hepáticas autoinmunes bien reconocidas, como son la hepatitis autoinmune (HAI), la colangitis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP)<sup>1</sup>.

Los síndromes de superposición incluyen HAI-CBP, HAI-CEP, CBP-CEP, HAI-CBP-CEP, colangitis autoinmune (CAI) y colangitis esclerosante autoinmune (CEA). Si bien sus presentaciones iniciales difieren, cualquiera de estos síndromes puede finalmente progresar a cirrosis y sus complicaciones.

El primer caso de síndrome de sobreposición descrito fue en 1977 por Klöppel y desde entonces se ha informado que la prevalencia de sobreposición entre CBP y HAI es del 4.3 al 19% de los pacientes con CBP y entre el 3 y 13% de los pacientes con HAI<sup>2</sup>.

Se han descrito dos tipos de relación principales entre las enfermedades autoinmunes hepáticas:

- Presentación secuencial de dos enfermedades autoinmunes, esta asociación ha sido respaldada por informes de casos con aparición consecutiva de características de dos enfermedades autoinmunes diferentes.
- Presencia concomitante de dos trastornos distintos, ya que las enfermedades autoinmunes suelen estar asociadas al momento del diagnóstico en aproximadamente el 5-10% de los casos.

### DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del síndrome de sobreposición HAI-CBP se basa en los criterios de París, descritos en 1998<sup>3</sup> (Tabla 1).

La sensibilidad y especificidad de los criterios de París se han reportado en el 92 y 97%, respectivamente. Sin embargo,

estos criterios tienen limitaciones, ya que es posible que no capturen formas menos graves de síndrome de sobreposición HAI-CBP. Además, algunos estudios han demostrado que durante la evolución natural de la CBP, el 100% de los pacientes no tratados desarrollan hepatitis de interfase en cuatro años de seguimiento. Además, un número significativo de pacientes con CBP tienen anticuerpos antinucleares (ANA) y/o anticuerpos anti-músculo liso (AML) positivos en el momento del diagnóstico. Además, las características de la HAI en la CBP pueden ser transitorias y la respuesta al tratamiento con ácido ursodeoxicólico (AUDC) es similar a la de los pacientes con CBP sin características de HAI.

La hepatitis de interfase es un buen ejemplo de una característica histológica de todas las enfermedades hepáticas autoinmunes que varía en su severidad. En la HAI, la mayoría de los pacientes tendrán un grado significativo de hepatitis de interfase; sin embargo, también se puede observar cierto grado de hepatitis de interfase en una proporción de pacientes con CBP y CEP.

Aproximadamente el 10% de los pacientes con HAI también pueden tener características histológicas de lesión de los conductos biliares.

En relación con otros parámetros como el título de autoanticuerpos, las inmunoglobulinas séricas y las pruebas de función hepática, entre el 5 y el 20% de los pacientes con HAI tienen anticuerpos antimitocondriales (AMA), el 15% tienen niveles séricos elevados de inmunoglobulina M y el 19% tiene una elevación desproporcionada de fosfatasa alcalina<sup>4</sup>.

Otro estudio en pacientes con HAI demostró que de 130 pacientes, 24 (18%) tenían AMA positivos, incluidos 17 que tenían al momento del diagnóstico de HAI (71%) y siete que los desarrollaron durante el seguimiento (29%) .

La presencia de AMA es relativamente común entre los pacientes con HAI, pero su importancia clínica parece importante solo cuando coexisten con lesiones de los conductos biliares a nivel histológico. Por tanto, una evaluación cuidadosa de la biopsia hepática parece de suma importancia en estos pacientes<sup>5</sup>.

**Tabla 1. Criterios diagnósticos del síndrome de sobreposición HAI-CBP**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HAI (2 de 3 criterios)*</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| 1. Niveles ALT > 5 × valor ULN<br>2. Niveles séricos de IgG > 2 × LSN o una prueba positiva para ASMA<br>3. Biopsia hepática que muestra necrosis linfocítica periportal o periseptal moderada o grave hepatitis de interfase de moderada a grave                                                                                        |
| <b>CBP (2 de 3 criterios) *</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| 1. Niveles de FA > 2 × o niveles de GGT > 5 × LSN<br>2. Prueba positiva para AMA<br>3. Biopsia de hígado que muestra lesiones floridas del conducto biliar                                                                                                                                                                               |
| <small>           *Se deben de cumplir al menos 2 de 3 criterios para cada enfermedad.<br/>           AMA: anticuerpos antimitocondriales; ALT: alanina aminotransferasa; ASMA: autoinmune; Ig: inmunoglobulina; LSN: límite superior normal; ULN: .<br/>           Adaptado de Chazouilleres et al., 1998<sup>3</sup>.         </small> |

Más recientemente, se desarrolló una nueva clasificación para el diagnóstico de síndrome de sobreposición. Esta nueva clasificación se desarrolló modificando la clasificación del Grupo Internacional de Hepatitis Autoinmune (IAIHG) mediante la selección de características histológicas de HAI y CBP. El estudio incluyó 272 pacientes con enfermedad hepática crónica, 105 con AIH, 102 con CBP y 65 con síndrome de sobreposición. El mejor rendimiento diagnóstico se observó en pacientes con una puntuación  $\geq 21$ , con sensibilidad del 98.5%, especificidad de 92.8%, un valor predictivo positivo del 81.0% y un valor predictivo negativo del 99.5%. Todos los pacientes con síndrome de sobreposición tuvieron una puntuación > 19, mientras que la mayoría de los pacientes con CBP o HAI obtuvieron una puntuación < 19 (Tabla 2)<sup>6</sup>.

Estudios previos han demostrado que los anticuerpos anti-ADN bicatenario y el anti-p53 son autoanticuerpos potenciales para identificar pacientes con síndrome de sobreposición HAI-CBP<sup>7</sup>.

El diagnóstico de síndrome de sobreposición HAI-CEP requiere la coexistencia en pacientes adultos de HAI (definida en varios estudios por los criterios originales, revisados o simplificados del IAIHG) y características colangiográficas o histológicas de CEP. Se ha identificado HAI-CEP en el 1.4 al 17% de los adultos con CEP<sup>8</sup>.

En adultos con HAI, la prevalencia de HAI-CEP depende de la presencia (44%) o ausencia (8%) de enfermedad inflamatoria intestinal concomitante. Este síndrome de sobreposición es más común en niños, donde se ha denominado CEA. Hasta el 50% de los niños con HAI tienen características colangiográficas de CEP.

## IMPORTANCIA CLÍNICA DE LOS SÍNDROMES DE SOBREPOSICIÓN

Algunos estudios han demostrado que las implicaciones del diagnóstico de síndrome de sobreposición son importantes para el pronóstico y el tratamiento. La respuesta al

AUDC es menor en pacientes con síndrome de sobreposición HAI-CBP<sup>3</sup>. Otros estudios han demostrado que los pacientes con síndrome de sobreposición HAI-CBP progresan más rápido hacia cirrosis e insuficiencia hepática, tienen mayor riesgo de desarrollar várices esofágicas, ascitis e insuficiencia hepática y tasas más bajas de supervivencia a cinco años<sup>9</sup>.

Otro estudio evaluó los resultados a largo plazo y respuesta a la terapia en pacientes con HAI-CBP. Además, la progresión a cirrosis a los 10 años en pacientes con HAI-CBP se ha reportado del 44 al 48%. La sobrevida libre de trasplante de hígado se ha reportado del 52 al 92%.

## TRATAMIENTO

Uno de los estudios principales evaluó a 17 pacientes que fueron seguidos durante 7.5 años. El tratamiento de primera línea fue el AUDC en 11 y la combinación de inmunosupresores y AUDC (AUDC + inmunosupresión) en seis pacientes. La repuesta bioquímica se asoció con la ausencia de progresión fibrosis y la fibrosis hepática fue mayor en pacientes con monoterapia con AUDC en contraste con los pacientes que reciben una combinación de AUDC e inmunosupresión.

Estos resultados sugieren que la terapia combinada es la mejor opción terapéutica en pacientes con síndrome de sobreposición HAI-CBP estrictamente definido.

Una revisión sistemática y metaanálisis evaluó la eficacia de los tratamientos disponibles para los síndromes de sobreposición. Esta revisión incluyó un total de 21 estudios. Al comparar la terapia combinada con el AUDC en pacientes con HAI-CBP, no se observaron diferencias en las tasas de mejoría sintomática (riesgo relativo [RR]: 0.75, intervalo de confianza del 95% [IC95%]: 0.25-2.22,  $p = 0.60$ ), mejoría bioquímica (RR: 1.30, IC95%: 0.90-1.87,  $p = 0.16$ ), progresión de la fibrosis hepática (RR: 1.40, IC95%: 0.61-3.21,  $p = 0.42$ ) o sobrevida libre de trasplante (RR: 1.06; IC95%: 0.82-1.37,  $p = 0.65$ )<sup>10</sup>.

Cuando el metaanálisis se limitó a los dos estudios con un periodo de seguimiento mayor a 90 meses, la terapia combinada

**Tabla 2. Clasificación de puntuación propuesta para el síndrome de sobreposición**

| Variable                                        | Resultado                     | Puntaje   |
|-------------------------------------------------|-------------------------------|-----------|
| <b>Categoría bioquímica</b>                     |                               |           |
| – AST o ALT por arriba del VSN                  | > 2                           | +3        |
|                                                 | 1.5-2                         | +2        |
|                                                 | 1-1.5                         | +1        |
|                                                 | < 1                           | 0         |
| – FA por arriba del VSN                         | > 1                           | +2        |
|                                                 | 0.75-1                        | +1        |
|                                                 | < 0.75                        | 0         |
| – Gamma $\gamma$ -globulinas por arriba del VSN | > 1.5                         | +2        |
|                                                 | 1-1.5                         | +1        |
|                                                 | < 1                           | 0         |
| <b>Categoría inmunológica</b>                   |                               |           |
| – ANA, ASMA o LKM1                              | > 1:80                        | +3        |
|                                                 | 1:80                          | +2        |
|                                                 | 1:40                          | +1        |
|                                                 | < 1:40                        | 0         |
| ó                                               |                               |           |
| – Anti-SLA, pANCA                               | Positivos                     | +2        |
| – AMA                                           | Positivos                     | +3        |
| <b>Categoría histológica</b>                    |                               |           |
|                                                 | Hepatitis de interfase        | +3        |
|                                                 | Linfoplasmocítico             | +1        |
|                                                 | Rosetas hepáticas             | +1        |
|                                                 | Daño biliar                   |           |
|                                                 | Granulomas                    | +3        |
|                                                 | Lesión ductal florida         | +1        |
|                                                 | Proliferación ductular        | +1        |
|                                                 | Perdida de conductos biliares | +1        |
| <b>Otras categorías</b>                         |                               |           |
| Marcadores virales                              | Positivos                     | –3        |
|                                                 | Negativos                     | +3        |
| Medicamentos                                    | Si                            | –4        |
|                                                 | No                            | +1        |
| Alcohol                                         | < 25 g/día                    | +2        |
|                                                 | > 60 g/día                    | –2        |
| Interpretación del puntaje                      | Definitivo                    | $\geq 21$ |
|                                                 | Probable                      | 19 o 20   |
|                                                 | Rechazado                     | < 19      |

AMA: anticuerpos antimitocondriales; anti-SLA: anticuerpo contra el antígeno hepático soluble; ALT: alanina aminotransferasa; ASMA: anticuerpos antimúsculo liso; AST: aspartato aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; LKM1: anticuerpo contra microsomas de hígado/riñón tipo 1; p-ANCA: anticuerpo perinuclear anti-citoplasma de neutrófilos. Adaptado de Zhang et al., 2018<sup>9</sup>.

se asoció con una sobrevida libre de trasplante significativamente mayor, en comparación al uso aislado de AUDC (RR: 6.50; IC95%: 1.47-28.83). Ambos estudios se realizaron en centros

médicos japoneses, por lo que la generalización de estos resultados en otras poblaciones étnicas no es factible.

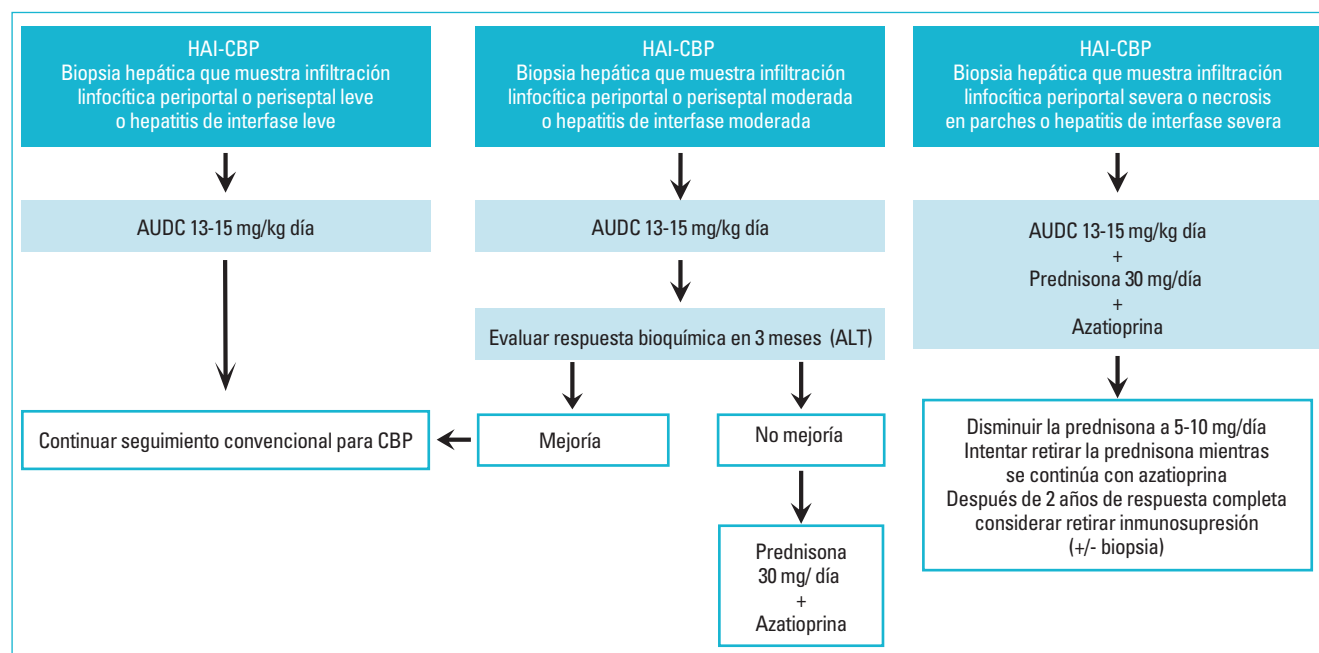
Además, estudios han demostrado que la presencia de hepatitis de interfase severa en la biopsia hepática es un predictor independiente de fracaso para lograr la remisión bioquímica con AUDC como monoterapia, pero no con terapia combinada. La mayoría de los estudios que comparan el AUDC con la terapia combinada han incluido pacientes con una amplia gama de severidad histológica y no han estratificado los resultados del tratamiento de acuerdo con el grado de hepatitis de interfase.

Agregar terapia inmunosupresora al AUDC puede ser de beneficio significativo en HAI-CBP con hepatitis de interfase severa, pero de poco o ningún beneficio en pacientes con grados menores, concepto enfatizado en las guías de manejo de CBP por parte de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado<sup>11</sup>.

La información en pacientes con cirrosis descompensada es limitada. Un estudio evaluó la eficacia y seguridad de la terapia inmunosupresora para el síndrome de sobreposición HAI-CBP en pacientes con cirrosis descompensada. La frecuencia de remisión bioquímica fue mayor en el grupo de AUDC + inmunosupresión en comparación el grupo de AUDC (60 vs. 9.1%,  $p = 0.024$ ) después de 12 meses de tratamiento. Además, la frecuencia de eventos hepáticos adversos relacionados con el hígado fue menor en el grupo combinado (2/14 vs. 9/14,  $p = 0.018$ ). La estimación de Kaplan-Meier mostró que la supervivencia sin trasplante fue distinta entre los dos grupos ( $p = 0.019$ ). En el grupo AUDC + inmunosupresión se produjo leucocitopenia leve y transitoria en dos pacientes que recibieron azatioprina (AZA), y se observó una infección en un paciente que recibió micofenolato de mofetilo. Parece que los pacientes con HAI-CBP con cirrosis descompensada que recibieron una combinación de AUDC e inmunosupresores presentaron tasas de remisión bioquímica más altas y experimentaron menos eventos adversos relacionados con el hígado, lo que implica que el tratamiento combinado podría ser una mejor opción terapéutica<sup>12</sup>.

Sin embargo, el tratamiento con esteroides para elevación aminotransferasas asociada con hepatitis de interfase en CBP no es equivalente a un efecto benéfico. El síndrome de sobreposición debe considerarse en el diagnóstico diferencial cuando el paciente se desvía del curso clínico normal y de la respuesta esperada al tratamiento.

Es importante no sobrediagnosticar. De hecho, ante la presentación de un proceso patológico predominante, no debe considerarse la sobreposición como medio para justificar una terapia no estándar. El momento en que se sobreponen las características en el curso de la enfermedad del paciente también es importante, es probable que el tratamiento obtenga mayores beneficios cuando las superposiciones son distintas en el tiempo, ya que las primeras fases



**Figura 1.** Algoritmo para el tratamiento del síndrome de sobreposición HAI-CBP. ALT: alanina aminotransferasa; AUDC: ácido ursodeoxicólico; CBP: colangitis biliar primaria; HAI: hepatitis autoinmune.

de presentación de la enfermedad hepática autoinmune suelen tener características no bien definidas y en estos casos es mejor reevaluar a los pacientes después del tratamiento del proceso predominante.

En la HAI-CEP se ha utilizado con mayor frecuencia un régimen de tratamiento que combina AUDC y corticosteroides (con o sin AZA), con una respuesta clínica variable. Otros estudios han evaluado el uso de monoterapia con AUDC<sup>10</sup>.

Es difícil obtener conclusiones sólidas de los estudios de HAI-CEP que compararon diferentes tratamientos. Algunos estudios reportan mejoría bioquímica en prácticamente todos los pacientes, independientemente del grupo de tratamiento, pero no reportan resultados histológicos ni sobrevida libre de trasplante.

## CONCLUSIONES

El síndrome de sobreposición HAI-CBP ocurre en el 1 a 3% de los pacientes con CBP y en el 7% de los pacientes con HAI. Por otro lado, el síndrome de sobreposición HAI-CEP se reporta en el 1.4 a 17% de los adultos con CEP.

Los pacientes con síndrome de sobreposición parecen tener una enfermedad más grave en comparación con la CBP o la HAI convencional.

Aún existe una falta de acuerdo universal sobre lo que constituye un sistema diagnóstico y debido a la baja prevalencia es poco factible la realización de ensayos controlados aleatorizados.

Además, no está totalmente dilucidado si estos síndromes constituyen una entidad distinta o son variantes de CBP, HAI o CEP.

La CBP y la CEP son enfermedades inflamatorias. Las aminotransferasas elevadas y la hepatitis de interfase son comunes y por sí solas no son suficientes para establecer diagnóstico de sobreposición.

De hecho, la mayoría de los pacientes con CBP y aminotransferasas elevadas muestran una respuesta bioquímica a la monoterapia con AUDC. Por lo que la hepatitis de interfase moderada a severa es un componente fundamental y la histología es vital en la evaluación de pacientes con posible diagnóstico de sobreposición.

La falta de criterios validados y de ensayos clínicos significa que el tratamiento de la HAI-CBP y HAI-CEP son empíricos, basado en datos extrapolados de enfermedades hepáticas autoinmunes primarias y sustentados en estudios retrospectivos y series de casos.

Las guías de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado y el IAIHG recomiendan la combinación de fármacos inmunosupresores (corticosteroides/AZA) con AUDC a dosis de 13-15 mg/kg/d como primera opción terapéutica. Sin embargo, en pacientes con actividad leve o moderada de HAI se puede utilizar AUDC en monoterapia, añadiendo terapia inmunosupresora a los tres meses si no ha habido respuesta bioquímica (Fig. 1).

Es importante enfatizar que tendemos a sobrediagnosticar los síndromes de sobreposición y que la terapia debe ser individualizada y no estática.

Además, la evaluación debe realizarse longitudinalmente y no en un solo momento en el tiempo. La estratificación de la enfermedad de acuerdo con el tiempo y respuesta a la monoterapia inicial es muy útil para definir a los pacientes con verdaderos síndromes de sobreposición, ya que en el momento de la presentación parece inevitablemente falible establecer el tratamiento adecuado.

Una biopsia hepática de alta calidad es fundamental antes de establecer el diagnóstico de síndrome de sobreposición. Las asociaciones internacionales para el estudio del hígado recomiendan que, en la mayoría de los casos, es posible definir una enfermedad «dominante», que generalmente es la CBP. Es muy importante no exponer innecesariamente a los pacientes con CBP al riesgo de efectos secundarios de los esteroides.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Czaja AJ, Carpenter HA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes and liver pathology. *Gastroenterol Clin N.* 2017;46(2):345-64.
2. Hussain N, Trivedi PJ. The inconvenient truth of primary biliary cholangitis/autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Liver Dis.* 2022;26(4):657-80.
3. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, et al. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology.* 1998;28(2):296-301.
4. Haldar D, Hirschfield GM. Overlap syndrome: A real syndrome? *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2014;3(3):43-7.
5. Gatselis NK, Zachou K, Montano-Loza AJ, et al. Prevalence and significance of antimitochondrial antibodies in autoimmune hepatitis (AIH): Results from a large multicentre study of the International AIH Group. *Eur J Intern Med.* 2023 Jun 10;S0953-6205(23)00197-8. doi: 10.1016/j.iejim.2023.06.001. Online ahead of print.
6. Zhang W, De D, Mohammed KA, et al. New scoring classification for primary biliary cholangitis-autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Hepatol Commun.* 2018;2(3):245-53.
7. Nguyen HH, Shaheen AA, Baeza N, et al. Evaluation of classical and novel autoantibodies for the diagnosis of Primary Biliary Cholangitis-Autoimmune Hepatitis Overlap Syndrome (PBC-AIH OS). *PLoS One.* 2018;13(3):e0193960.
8. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines on sclerosing cholangitis. *J Hepatol.* 2022;77(3):761-806.
9. Yang F, Wang Q, Wang Z, et al. The natural history and prognosis of primary biliary cirrhosis with clinical features of autoimmune hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2016;50(1):114-23.
10. Freedman BL, Danford CJ, Patwardhan V, et al. Treatment of Overlap Syndromes in Autoimmune Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med.* 2020;9(5).
11. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. *J Hepatol.* 2017;67(1):145-72.
12. Fan X, Zhu Y, Men R, et al. Efficacy and safety of immunosuppressive therapy for PBC-AIH overlap syndrome accompanied by decompensated cirrhosis: A real-world study. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2018;2018:1965492.



## Primary sclerosing cholangitis

Maria T. Aguilar, Shaun Chandna, and Juan Fernando Gallegos-Orozco

### INTRODUCTION

Primary sclerosing cholangitis (PSC) is considered an autoimmune disorder characterized by chronic inflammation and fibrosis of the biliary tract with biliary damage, leading to multiple biliary strictures, chronic liver disease, and liver failure which can require liver transplantation. Differences in practice for transplant and prevalence can vary. Approximately 5% of liver transplants (LTs) in the US are done annually for PSC. Although PSC in the majority of patients involves large duct disease with biliary strictures on cholangiogram, less common forms of the disease include small duct PSC or PSC-autoimmune hepatitis (AIH) overlap<sup>1-3</sup>.

There is a significant association between PSC and the presence of inflammatory bowel disease (IBD) in addition to significant risks of cholangiocarcinoma (CCA) and colorectal cancer (CRC) in individuals with IBD<sup>1,2</sup>. PSC is a challenging disease as there is no effective medical therapy. Nearly 40% of patients with PSC will require transplantation given the progressive nature of the disease<sup>3,5</sup>.

Genetic susceptibility is suggested by an 8-fold increased risk of developing PSC in siblings with IBD and an 11-fold increased risk in siblings with PSC. More than 20 candidate genes involved in susceptibility to PSC have been identified<sup>1,3</sup>. Genetic association is supported by the strongest findings related to the HLA complex on chromosome 6<sup>3,6</sup>. Adaptive immunity responses are supported by the strong HLA association, and non-HLA findings are typically associated with at least one immune-mediated or autoimmune condition. Limited genetic associations of IBD with PSC suggest that the PSC-IBD subtype is unique. Specific environmental factors are largely unknown other than a potential association with non-smoking<sup>1,2</sup>.

The current model of PSC pathogenesis is centered on four themes involving the intestine, biliary responses, immune activation, and peribiliary myofibroblast activation with underlying genetic and environmental risks<sup>2</sup>. Dysbiosis by altered microbiome, mucosal inflammation, and leaky gut through intestinal barrier impairment can occur in which

intestinal lymphocytes, products of the microbiome, and/or metabolites can cross through the portal vein, leading to immune activation with innate and adaptive responses. Biliary epithelium can also be directly activated leading to cholestasis causing further inflammation and senescence. Peribiliary gland expansion occurs and peribiliary mesenchymal cells develop activation with peribiliary myofibroblast phenotype resulting in large duct fibrosis. Continued progression of disease may occur through biliary strictures of large ducts, changes in the composition of bile, reductions in the flow of bile, and higher pressure in the biliary system<sup>2,7</sup>.

The lack of effects of immunosuppressive therapy and colectomy in not changing disease progression in PSC remains unclear. It is possible that mechanisms leading to PSC do not have much impact after the disease has developed<sup>1,2</sup>.

### EPIDEMIOLOGY

Epidemiologic studies of PSC are limited, with the majority of data based on studies from Europe and the United States. Individuals of all ethnic backgrounds are at risk of PSC. Worldwide, the incidence and prevalence of PSC varies and is currently estimated to be 1-1.5/100,000 person-years and 6-16/100,000 person-years, respectively. Men account for 2/3 of cases. PSC-AIH overlap occurs in up to 5% of adults and 35% of children<sup>2</sup>. Small-duct PSC disease occurs in 5-10% of patients<sup>7</sup>.

PSC can occur at any age, and the peak incidence is between 25 and 45 years old. Up to 7% are diagnosed under the age of 18, and 13% are diagnosed over the age of 65. Women are typically older than men at the time of diagnosis, while African American and Hispanic patients are younger than European Americans. Older age at diagnosis is associated with lower transplant free survival while female sex, presence of Crohn disease (CD) as opposed to ulcerative colitis (UC), and small duct PSC are associated with improved transplant free survival<sup>2,4</sup>.

IBD is the greatest risk factor for PSC, and up to 80% of PSC patients have IBD while only 8% of IBD patients have concomitant PSC. Interestingly, while a study from Mexico found a prevalence of IBD in PSC patients of 78%, a study from Brazil noted a much lower prevalence of 41%. Furthermore, in North American studies, African Americans and Hispanics with PSC have a lower frequency of UC but a similar frequency of CD compared to European Americans<sup>6</sup>. Women with PSC have lower rates of IBD compared to men. Furthermore, CD is more common in women than men with PSC-IBD<sup>4</sup>.

## CLINICAL PRESENTATION

PSC is often diagnosed in asymptomatic early stages of disease through routine testing or evaluation of those at-risk, such as IBD patients<sup>3</sup>. Findings most commonly demonstrate an elevated alkaline phosphatase level (ALP). Often gamma glutamyl transferase (GGT) and aminotransferases are elevated as well. Bilirubin can be normal in early PSC or can vary with the disease<sup>4</sup>. Transient liver test elevations can occur with cholangitis, dominant strictures, or biliary stones. Worse prognosis is associated with symptoms and high ALP levels, while a better prognosis is associated in adults with  $ALP < 1.5 \times ULN$ <sup>1,2</sup>.

Chronic or intermittent symptoms occur in approximately half of the patients, and within 5 years of diagnosis approximately one-fifth (22%) develop symptoms. Abdominal pain, pruritis, fatigue, fever, and anxiety and depression can occur. Of those with symptoms, most common are abdominal pain (20%), followed by pruritis (10%), fatigue (6%), and jaundice (6%). Biliary obstruction or cholangitis can cause abdominal pain and pruritis symptoms to fluctuate. Enlarged liver (44%) and enlarged spleen (35%) can also be found in a large proportion of patients<sup>2,3,5,7</sup>.

Recurrent cholangitis or refractory pruritis can cause poor quality of life and can be considered as potential LT indications<sup>1,2</sup>.

Symptom evaluation of PSC in those with IBD can be challenging given that IBD has its own associated symptoms. Abnormal liver tests with abdominal pain, diarrhea, and/or gastrointestinal bleeding may be the only symptoms in PSC-IBD<sup>2,3</sup>.

Progression of PSC can ultimately lead to cirrhosis, liver failure, and need for transplantation which can present with portal hypertension and hepatic decompensation such as ascites, hepatic encephalopathy, and variceal hemorrhage<sup>3,4</sup>.

PSC-IBD is commonly quiescent, can be asymptomatic, and present early in life<sup>3</sup>. PSC-IBD often involves either pancolitis or right-sided colitis associated with rectal sparing

and backwash ileitis<sup>3-5</sup>. PSC with CD typically involves colitis as opposed to strictures and may be less severe with improved survival compared to PSC with UC<sup>4</sup>.

It is possible to present with malignancy given increased risks of cancer in PSC. CCA can develop irrespective of disease duration and should be suspected with accelerated worsening of symptoms, cholestasis, hyperbilirubinaemia, or weight loss. CCA can also present in asymptomatic patients, and there can be an overlap of signs and symptoms in patients with cirrhosis<sup>2</sup>.

## DIAGNOSIS

### Laboratory abnormalities

The diagnosis of PSC is largely made by abnormal liver biochemistries and cholangiogram findings. Liver test abnormalities are sensitive though not specific and are typically cholestatic, with nearly 75% having an elevated ALP and/or GGT. Rarely liver tests at the time of diagnosis can be normal. Mild aminotransferase elevations are seen commonly in PSC alone, though significant elevations of over 5 times the upper limit of normal can be seen with PSC-AIH. There are no defined diagnostic criteria for PSC-AIH overlap. PSC-AIH overlap can occur concomitantly or AIH can precede the diagnosis of PSC<sup>2,4</sup>.

It is important to exclude other diagnoses such as secondary sclerosing cholangitis (SSC) before diagnosis of PSC. Potential etiologies of SSC include HIV cholangiopathy, recurrent pyogenic cholangitis, liver fluke, ascariasis infection, critical illness, ischemic cholangiopathy, CCA, diffuse intrahepatic metastases, choledocholithiasis, surgical biliary trauma, recurrent pancreatitis, cystic fibrosis, portal hypertensive biliopathy, sarcoidosis, IgG-4-related disease, and drug-induced with immune therapy checkpoint inhibitors, among others<sup>1-3,5,7</sup>.

Anti-nuclear antigen (ANA), anti-smooth muscle antibody (ASMA), and perinuclear antineutrophil antibodies (p-ANCA) can be seen in PSC though are highly variable and not diagnostic. In PSC, 80% of patients have p-ANCA and 20-50% have ANA and ASMA present. Elevations of ANA, ASMA, and total immunoglobulin levels or subsets can suggest the need for evaluation for PSC-AIH. Antimitochondrial antibodies are infrequently found in PSC patients. IgG-4 antibodies can be elevated in up to 15% of PSC patients though clinical implications of this are uncertain<sup>2,3</sup>.

IgG-4 levels should be measured in all patients with possible PSC to exclude IgG-4 sclerosing cholangitis. IgG-4 sclerosing cholangitis can be suggested by high titer IgG > 5.6g/L which is rare and can be excluded when the IgG-4 is 1.4-2.8 g/L with an IgG4/IgG1 ratio < 0.24<sup>2</sup>.

## Imaging

Magnetic resonance imaging/magnetic resonance cholangiopancreatography (MRI/MRCP) is the diagnostic imaging modality of choice and provides accuracy similar to Endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) (Fig. 1). MRCP sensitivity is 86% and specificity 94% compared to ERCP in a meta-analysis<sup>1-3</sup>. A minimum 1.5 Tesla field scanner, with 3D MRI/MRCP T1-weighted and T2-weighted axial images and contrast-enhancement should be performed for evaluation<sup>2,7</sup>. A high-quality study can provide an assessment of biliary ductal third order branches and beyond and does not have artifact or blurring. There is a 30% probability of PSC despite negative MRCP if the pre-test probability is high and as such a sub-optimal or equivocal study should be repeated preferably using 3D MRCP at an experienced imaging center. Alternatively, a liver biopsy could be considered for equivocal MRI/MRCP<sup>2</sup>.

Although cholangiography findings can vary, early PSC disease can be recognized by diffuse short intrahepatic biliary strictures that alternate with either normal segments or segments of slight dilation. Wall thickening and mural contrast enhancement of the bile ducts can be seen on contrast-enhanced MRI T1-weighted images. Worsening of biliary strictures and obliteration of the bile ducts occur with fibrosis progression. Cholestasis and inflammation in worsening PSC can be suggested by focal parenchymal signal abnormalities on MRI T2-weighted images and diffusion-weighted images. Fibrosis can be suggested by focal parenchymal atrophy and dysmorphism of the liver, the latter involving lobularity of the liver surface, hepatic lobe atrophy, and/or an increase in the ratio of the caudate to right lobe<sup>2</sup>.

## Endoscopic

ERCP was previously the gold standard for diagnosis, though compared to MRCP is not as cost-effective, is invasive, and has complication risks. ERCP should be avoided for PSC diagnosis. ERCP should be limited to diagnostic assessments of biliary strictures with tissue sampling or therapeutic interventions. A dominant stricture noted on ERCP is defined as a stricture with  $\leq 1.5$  mm diameter in the common bile duct or  $\leq 1$  mm in the hepatic duct<sup>2,3</sup>.

Given technique differences compared to ERCP and sub-optimal spatial resolution on MRCP, high-grade stricture is the preferred terminology for imaging rather than dominant stricture. A high-grade stricture on MRCP is a common bile duct or hepatic duct stricture with  $> 75\%$  reduction in the lumen<sup>2</sup>.



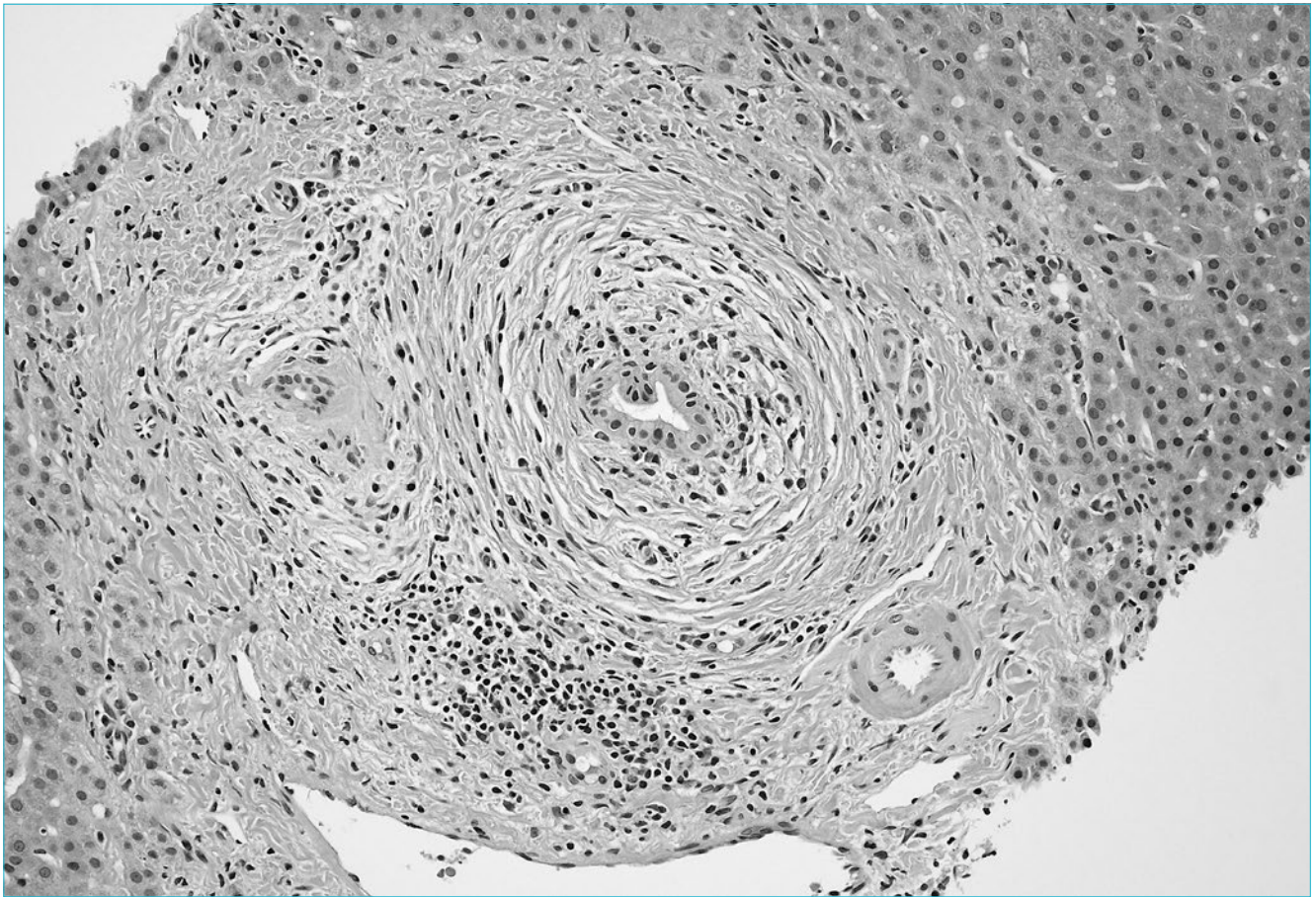
**Figure 1.** Magnetic resonance cholangiography of primary sclerosing cholangitis. Findings include narrowed common bile duct as well as beaded appearance of the intrahepatic biliary ducts and prominent dilation, especially of the left intrahepatic ducts (courtesy of Dr. Akram Shaaban, Department of Radiology, University of Utah).

Relevant strictures are clinically relevant strictures, which are any strictures of the common bile duct or hepatic ducts associated with signs or symptoms of cholangitis and/or biliary obstruction<sup>2</sup>.

## Histologic

Liver biopsy is generally not required to diagnose PSC, though can be considered for suspected disease with small duct PSC or PSC-AIH overlap. Liver biopsy should be considered for small duct PSC in those with suspected PSC and negative high-quality MRI/MRCP<sup>2,3</sup>.

Liver biopsy in PSC can show concentric periductal fibrosis known as “onion-skin fibrosis” (Fig. 2) which is seen in  $< 15\%$  of PSC liver biopsies, and is non-specific in that it can be seen occasionally in other conditions including biliary obstruction, intra-arterial chemotherapy, primary biliary cholangitis, and post-transplant ductopenic rejection<sup>3</sup>. PSC findings typical for liver biopsy can include the presence of periductal fibrosis and fibro-obliterative duct lesions. Findings that can be compatible with PSC include the loss of bile ducts, ductular reaction, interface activity in a biliary pattern, and periportal hepatocytes with chronic cholestasis changes<sup>7</sup>. PSC-AIH can be suggested in the setting of PSC with AIH features on histology including lymphoplasmacytic interface activity<sup>2</sup>.



**Figure 2.** Liver biopsy in primary sclerosing cholangitis with the characteristic concentric periductal or “onion-skin” fibrosis. Liver photomicrograph (hematoxylin and eosin,  $\times 20$ ) (courtesy of Dr. Kim Evason, Department of Anatomic Pathology, University of Utah).

## Staging and prognostic models

PSC presentation and progression are variable, such that formal criteria for PSC disease stage definitions do not exist. Fibrosis staging and risk stratification are recommended at diagnosis and regularly after. Worse prognosis is related to advanced fibrosis in PSC. Given large sampling heterogeneity on histology, outside of clinical trials, liver biopsy is not recommended to stage or prognosticate disease<sup>2</sup>.

Enhanced Liver Fibrosis test in PSC is highly associated with transplant-free survival, serial measurements have less variability than ALP, and in clinical trials, this could potentially be used as a surrogate marker. Serum non-invasive assessments can be routinely obtained including AST to platelet ratio which correlates with staging of fibrosis, transient elastography, and clinical outcomes, and Fibrosis-4 which performs well, though is inferior to the measurement of liver stiffness<sup>2</sup>.

Transient elastography or MR elastography are the preferred non-invasive tools to stage fibrosis in patients with PSC as both can provide overall accurate estimations of liver fibrosis and can translate to long-term outcomes. Transient

elastography cutoffs of 9.6 kPa for extensive fibrosis (Stage 3 fibrosis) and 14.4 kPa for cirrhosis (Stage 4 fibrosis) have > 0.80 diagnostic accuracy, and for MR elastography 4.6 kPa cutoff has a 0.82 AUROC. Higher liver stiffness is associated with increased risks of clinical outcomes, though this can also be affected by inflammation, blood flow, and/or cholestasis<sup>2</sup>.

Various models have been developed, including the sclerosing cholangitis outcomes in pediatrics, PSC risk estimate tool, Amsterdam-Oxford, and UK-PSC, which outperform the Revised Mayo Risk Score and can be used to stratify patients into higher versus lower risk of clinical outcome complications such as hepatic decompensation or transplant-free survival. These models primarily are for prediction at diagnosis of PSC, cannot determine the risk for CCA, and specific event probabilities in an individual patient need to be interpreted with caution<sup>2,7</sup>.

## NATURAL HISTORY

PSC is a heterogeneous disease with variable presentation among affected individuals. Disease spectrum ranges from

progressive liver fibrosis, leading to cirrhosis and decompensating events to mild fibrosis complicated by CCA and/or biliary obstruction and recurrent bacterial cholangitis to asymptomatic patients. With increased awareness by medical health professions and access to MRCP, patients are now diagnosed at an earlier stage, and up to 60% of patients are asymptomatic at the time of diagnosis. PSC patients have a 4-fold increased risk of mortality compared to the general population due to the risk of CCA, CRC, liver failure, and LT complications. The median time to death or LT is 21 years from the time of diagnosis<sup>4</sup>.

## Biliary strictures, bacterial cholangitis

Biliary strictures can affect any portion of the biliary tree. A dominant stricture is present in 50% of patients at the time of diagnosis and up to 45–63% of patients will develop a dominant stricture in their lifetime. The presence of a dominant stricture has been associated with both increased risk of CCA and decreased survival<sup>4</sup>.

Bacterial cholangitis is the most common disease-related complication in individuals with PSC<sup>2</sup>. About 6% of patients with PSC have bacterial cholangitis at the time of diagnosis, and up to 40% are afflicted within their disease course. However, studies have not shown decreased survival in those affected by bacterial cholangitis<sup>4</sup>.

## Small duct PSC

The incidence of small duct PSC is 0.15/100,000 person-years. Up to 25% of individuals with small duct PSC progress to develop large duct involvement over 5–14 years. Small duct PSC is characterized as having a more favorable and benign course with a lower risk of progression to cirrhosis and/or CCA. MRI/MRCP is recommended every 3–5 years in small duct PSC to assess for progression to large duct disease<sup>2</sup>.

## Laboratory abnormalities

Markedly elevated ALP levels are associated with worse prognosis. ALP may decrease after initial diagnosis, and up to 40% of patients experience normalization of ALP within 1 year of diagnosis, which is associated with improved transplant-free survival<sup>4</sup>.

## Malignancy

### CCA

The annual incidence of -CCA is 0.5–1.5% per year. The cumulative risk of CCA is 20% after 30 years<sup>2</sup>. The median

time between PSC diagnosis and CCA is 6 years with a significant portion diagnosed within the 1<sup>st</sup> year of PSC diagnosis. The risk of CCA is up to 400 times higher in PSC patients compared to the general population, and the risk of CCA was 28 times greater in patients with PSC-IBD compared to patients with IBD alone. Patients diagnosed before the age of 20 have a 17 times lower rate of CCA compared to those diagnosed after the age of 60. Risk factors for CCA include older age, male sex, dominant stricture, and IBD. Although deaths from end-stage liver disease in PSC have decreased, mortality from CCA remains unchanged. Notably, 80% of patients diagnosed with CCA succumb to their diagnosis within 1 year. Surveillance for CCA is recommended annually with abdominal imaging, preferably MRI/MRCP, with or without CA 19-9. Surveillance is not recommended for those with small duct PSC or under age 18<sup>2</sup>.

## Gallbladder cancer

The risk of gallbladder cancer is up to 78 times greater in PSC patients compared to the general population. A risk factor for gallbladder cancer is a gallbladder polyp, which occurs in 6–16% of PSC patients. Cholecystectomy is recommended in all non-cirrhotic PSC patients with gallbladder polyps. In those with cirrhosis, cholecystectomy is recommended when gallbladder polyp is > 8 mm. In those unable to undergo surgery or in whom the polyp is < 8 mm, surveillance with abdominal ultrasound is recommended every 3–6 months<sup>2</sup>.

## IBD and CRC

Diagnosis of IBD precedes that of PSC in 70% of PSC-IBD patients, while 10% are diagnosed concurrently. Up to 80% of PSC-IBD patients have UC and 20% have CD or indeterminate colitis<sup>4</sup>. In those without precedent IBD, newly diagnosed PSC patients should undergo ileocolonoscopy with random biopsies to exclude colitis<sup>2</sup>.

The annual incidence of CRC in PSC-IBD patients is < 0.5%, with a cumulative risk of 13% at 30 years. PSC-IBD patients with UC have a higher risk of CRC than patients with IBD alone, with an odds ratio of 3.2. Early studies noted a cumulative incidence of CRC in PSC-IBD patients of up to 40% after 20 years. Diagnosis of CRC occurs earlier in patients with PSC-IBD compared to IBD alone. Of note, 16% of patients undergoing annual or biannual surveillance colonoscopies died from CRC compared to 50% of patients who did not stay up to date with surveillance<sup>2,4</sup>.

High-definition surveillance colonoscopy with biopsies at 1–2-year intervals for evaluation of dysplasia is recommended

in PSC-IBD patients at the time of diagnosis or starting at age 15. Continued surveillance is recommended after liver transplantation. In PSC patients without IBD, ileocolonoscopy should be considered every 5 years or at onset of IBD symptoms<sup>2,5,7</sup>.

## Hepatocellular carcinoma (HCC)

HCC is rare in PSC without cirrhosis. In those with cirrhosis, the risk was noted to be about 2% after a 10-year follow-up. This risk is much lower than that of CCA in this population with or without cirrhosis. Screening for HCC in PSC patients with cirrhosis should occur with liver-directed imaging and alpha-fetoprotein every 6 months<sup>2</sup>.

## Hepatic osteodystrophy

Bone loss is common in patients with PSC. The risk of osteoporosis is increased up to 24-fold. Additional risk factors include age > 54, body mass index < 24 kg/m<sup>2</sup>, and IBD duration > 19 years. The rate of bone loss in PSC is about 1% per year regardless of appropriate treatment. Bone density examinations are recommended at the time of diagnosis of PSC and every 2-3 years based on risk factors<sup>2</sup>.

## Nutritional deficiencies

Given the increased risks of fat-soluble vitamin deficiencies (A, D, E, and K) in PSC, and frailty and protein energy malnutrition in advanced liver disease, assessments of at least these vitamin levels and biometrics should be performed at diagnosis and annually to guide intervention and supplementation<sup>2</sup>.

## MANAGEMENT

There is currently no approved or effective medication for the treatment of PSC. As such, patients with PSC are highly recommended to enroll in clinical trials.

## Medical management

Numerous prior trials investigating the efficacy of drugs, such as immunosuppressives, choleretics, antifibrotics, and antimicrobials, in halting disease progression in PSC have been unsuccessful.

## Ursodeoxycholic acid (UDCA)

UDCA is a hydrophilic, synthetic bile acid found to be protective against toxic hydrophobic bile acids. It has been extensively studied in PSC. Studies of low-dose UDCA (13-15 mg/kg/day) have shown a reduction in ALP but have not been associated with an improvement in liver histology or transplant-free survival, while studies of high-dose UDCA (28-30 mg/kg/day) also demonstrated a significant improvement in ALP level but with an increased risk of serious adverse events as well as increased risk of colorectal neoplasia. Hence, high-dose UDCA should be avoided<sup>2</sup>.

Use of low- and/or intermediate-dose UDCA (13-23 mg/kg/day) is safe and recommended in PSC patients due to an association between improved outcomes and ALP reduction, which is defined as 40% reduction of ALP, reduction of ALP to < 1.5× ULN, or normalization of ALP. It is recommended that patients with elevated ALP be monitored for 6 months before starting UDCA as patients can exhibit spontaneous normalization. When started, UDCA should be continued if a meaningful reduction in ALP is noted within 12 months of use<sup>2,7</sup>.

## Antibiotics

Modulation of the gut microbiome has also been studied for its efficacy in PSC patients. Studies investigating the role of vancomycin in this cohort have shown mixed results. Given insufficient data for their efficacy, as well as a risk of developing multidrug-resistant bacteria, chronic antibiotics have not been routinely recommended for use<sup>2</sup>.

## Clinical trials

At present, there are no drugs studied for the prevention of progressive fibrosis in PSC that have demonstrated sustained efficacy. Cilofexor, a farnesoid X receptor agonist, which demonstrated promising results in Phase 2 studies was eventually found to be futile in a Phase 3 study. Obeticholic acid, another FXR agonist, has been shown to reduce ALP levels by 25% when taken in combination with UDCA. Studies are ongoing and there are no currently approved anti-fibrotic therapies in patients with PSC<sup>2</sup>.

Fenofibrates and bezafibrates, which are peroxisome proliferator-activated receptor agonists, exhibit anti-inflammatory and anti-thrombotic effects. They also alter bile acid metabolism by increasing the secretion of biliary phospholipids and inactivating hydrophobic bile acids. A recent study demonstrated reduction in ALP by 66% with

**Table 1. Model for end-stage liver disease (MELD) exception criteria for primary sclerosing cholangitis in the United States<sup>8,9</sup>**

|                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Recurrent cholangitis | PSC patients with cirrhosis with > 2 hospital admissions within a 1-year period for acute cholangitis and<br>Documented bacteremia or evidence of sepsis with vasopressor requirement<br>In addition, the patient must have one of the following:<br>– A biliary tract stricture not responsive to treatment by interventional radiology or endoscopy<br>– Diagnosis of infection with a highly resistant organism                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Early stage CCA       | A malignant-appearing stricture on cholangiography and at least one of the following:<br>– Biopsy or cytology consistent with malignancy<br>– CA 19-9 level > 100 U/ mL in the absence of cholangitis<br>– Aneuploidy<br>– Hilar mass that is < 3 cm in radial diameter<br>and<br>– Required exclusion of intrahepatic and extrahepatic metastases on cross-sectional imaging within 90 days<br>– Avoidance of transperitoneal aspiration or biopsy of the primary tumor (either by EUS, operative or percutaneous approach)<br>– Completion of neoadjuvant therapy followed by intraoperative staging before LT. EUS aspiration of regional hepatic lymph nodes may be advisable to exclude obvious metastases before neo-adjuvant therapy. |

CCA: cholangiocarcinoma; EUS: endoscopic ultrasound; LT: liver transplant; PSC: primary sclerosing cholangitis.

fenofibrate versus 20% with placebo. International studies utilizing bezafibrate in PSC are currently underway<sup>7</sup>.

Bexotegrast, a novel antifibrotic agent that inhibits integrins  $\alpha V\beta 1$  and  $\alpha V\beta 6$ , is currently being studied for use idiopathic pulmonary fibrosis and PSC<sup>7</sup>.

## Endoscopic and percutaneous management

Indications for ERCP include bacterial cholangitis, unexplained worsening of liver test abnormalities, elevated CA 19-9, imaging demonstrating concerning or relevant biliary strictures, worsening pruritus, or unexplained weight loss. MRI/MRCP is recommended before ERCP to help focus necessary interventions. Percutaneous drainage and/or rendezvous-ERCP with surgery should be considered if initial ERCP is unsuccessful. Bile duct sampling should be done in patients with concerning strictures and includes brushings or biopsy with samples sent for cytology and FISH analysis<sup>2</sup>.

Sphincterotomy is considered in cases for which biliary cannulation is difficult or there is an anticipated need for serial ERCPs. Complications associated with sphincterotomy include bleeding of which the risk is increased in cirrhosis patients with portal hypertension and coagulopathy, and microbial colonization of the biliary tree secondary to reflux. When placed, plastic biliary stents should be removed or exchanged within 4 weeks. Self-expanding metal stents are considered on a case-by-case basis<sup>7</sup>.

ERCP complications include bacterial cholangitis and pancreatitis. As such, periprocedural prophylactic antibiotics should be administered for 1-3 days in those not already on antimicrobials covering biliary tract microflora. Prophylaxis

for post-ERCP pancreatitis includes periprocedural administration of rectal indomethacin, lactated Ringer's infusion, and prophylactic placement of a pancreatic duct stent in instances when the duct is accessed or injected with contrast<sup>2</sup>.

## Symptom management

### Pruritus

Cholestatic pruritus is multifactorial and involves several mechanistic pathways. Proposed pruritogens include bile salts, serotonin, endogenous opioids, histamine, and progesterone metabolites. There are currently no approved medications for cholestatic pruritus. UDCA has not been found to be effective. The first-line treatment is bile acid sequestrants like cholestyramine. Interestingly, however, bile acid levels do not correlate with pruritus. Second-line treatments include sertraline, rifampin, and naltrexone. Smaller studies evaluating bezafibrate, phenobarbital, phototherapy, and plasmapheresis have demonstrated some efficacy<sup>2</sup>.

## Liver transplantation

LT is the only currently available cure for PSC. Indications for LT include decompensated cirrhosis, recurrent bacterial cholangitis, intractable pruritus, and early-stage CCA. MELD exception points have been granted in PSC patients with recurrent cholangitis and/or early-stage perihilar CCA (Table 1<sup>8,9</sup>). In perihilar CCA evaluation for transplant, the primary tumor should not be biopsied or aspirated by any method, though EUS FNA should be performed to exclude

regional nodal metastases which is a contraindication to transplant before commencing neoadjuvant therapy. Living-donor LT has been shown to have good outcomes in PSC patients, though there has been suggested reduced survival in recent data. PSC recurs in up to 20-30% of transplanted patients<sup>2,7</sup>.

## REFERENCES

1. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol*. 2017;67:1298-323.
2. Bowlus CL, Arrivé L, Bergquist A, Deneau M, Forman L, Ilyas SI, et al. AASLD practice guidance on primary sclerosing cholangitis and cholangiocarcinoma. *Hepatology*. 2023;77:659-702.
3. Rabiee A, Silveira MG. Primary sclerosing cholangitis. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021;6:29.
4. Takakura WR, Tabibian JH, Bowlus CL. The evolution of the natural history of primary sclerosing cholangitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33:71-7.
5. Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med*. 2016;375:1161-70.
6. Bowlus CL, Li CS, Karlsen TH, Lie BA, Selmi C. Primary sclerosing cholangitis in genetically diverse populations listed for liver transplantation: unique clinical and human leukocyte antigen associations. *Liver Transpl*. 2010;16:1324-30.
7. Assis DN, Bowlus CL. Recent advances in the management of primary sclerosing cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2023;21:2065-75.
8. Guidance to Liver Transplant Programs and the National Liver Review Board for: Adult MELD Exception Review. Liver Review Board Guidance. Available from: <https://optn.transplant.hrsa.gov/professionals/by-topic/guidance/liver-review-board-guidance> [Last accessed on 2023 Jul 07].
9. Updating National Liver Review Board Guidance and Policy Clarification. Guidance Effective. Available from: [https://optn.transplant.hrsa.gov/media/4694/Updating\\_nlrp\\_guidance\\_policy\\_clarification\\_june\\_2021\\_policy\\_notice.pdf](https://optn.transplant.hrsa.gov/media/4694/Updating_nlrp_guidance_policy_clarification_june_2021_policy_notice.pdf) [Last accessed on 2021 Jul 07].