

Controversias en el manejo de la de colitis ulcerosa grave en Chile

Carlos Agüero L.^{1,2} y Manuel Álvarez-Lobos¹

¹Departamento de Gastroenterología Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

²Unidad de Endoscopia Hospital Clínico Gustavo Frick, Viña del Mar, Chile.

Recibido: 04 de julio de 2016

Aceptado: 25 de agosto de 2016

Correspondencia a:

Dr. Carlos Agüero Luengo
Departamento de Gastroenterología, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Marcoleta 367, Santiago, Chile.
Teléfono: [+56 2] 2543820
Carlosagueroluengo@gmail.com

Controversies in the management of severe ulcerative colitis in Chile

Ulcerative colitis is a chronic inflammation in the mucosa layer of the colon characterized by activity and remitting episodes of varying severity and extension. Most of the flares are mild to moderate. They require outpatient treatment and have a good prognosis. The severe crises can have a high mortality if not treated on time. The success of the therapy depends on a multidisciplinary team.

Key words: Severe ulcerative colitis, multidisciplinary team, antibiotics, biosimilars, cytomegalovirus.

Resumen

La colitis ulcerosa es una inflamación crónica de la mucosa del intestino grueso que se caracteriza por episodios de actividad y remisiones de gravedad y extensión variable. La mayoría de las crisis son leves a moderadas, requieren tratamiento ambulatorio y son de buen pronóstico. Las crisis graves pueden llegar a tener una alta mortalidad si no son tratadas a tiempo. El éxito de la terapia depende de un equipo multidisciplinario.

Palabras clave: Colitis ulcerosa grave, equipo multidisciplinario, antibióticos, biosimilares, citomegalovirus.

Aproximadamente 15% de los pacientes puede sufrir una crisis grave de colitis ulcerosa (CU) en el transcurso de su evolución y 10% debuta como una colitis grave.

La colitis aguda grave clásicamente se ha descrito según los criterios de Truelove y Witts como aquella que se presenta con 6 o más deposiciones al día, asociado a una o más de las siguientes manifestaciones: temperatura > 37,8 °C, sangre persistente en las deposiciones, frecuencia cardíaca mayor de 90 por minuto, hemoglobina menor de 10,5 g/dL y VHS mayor de 30^l.

La historia natural de una CU grave no tratada puede tener una mortalidad de al menos 24% por lo que se trata de una emergencia médica. El reconocimiento de esta condición debe obligar a una supervisión estricta en una unidad adecuada de pacientes. La introducción de los corticoides logró reducir la mortalidad a 7% y la cirugía oportuna y realizada por un equipo especializado, a menos de 1%¹.

Al ingreso se deben excluir patologías infecciosas intercurrentes. Los corticoides se deben indicar como primera línea de terapia y considerar la posibilidad de

fracaso, que se da hasta en un tercio de los pacientes, para tener disponibles opciones de segunda línea como ciclosporina, Infliximab y/o eventualmente cirugía. El éxito de la terapia en gran parte depende de un equipo interdisciplinario cohesionado y con experiencia.

En Chile el sistema de salud es mixto. El 80% de la población se atiende en el sistema público y sólo 20% en el área privada. No disponemos de datos de prevalencia o incidencia, pero empíricamente creemos que cada año aumenta el número de consultas. Según datos del departamento de estadística e información de salud del Ministerio de Salud, en Chile se hospitalizan alrededor de 1.000 pacientes con CU al año, de ellos cerca de 55% corresponde a pacientes del Fondo Nacional de Salud (FONASA) en hospitales institucionales, estando la mayoría de los pacientes concentrados en las regiones VIII, V y Metropolitana.

La CU grave requiere un manejo multidisciplinario, herramientas diagnósticas y de seguimiento adecuadas, el acceso a unidades de cuidado intermedio o agudo e intensivo y especialidades, subespecialistas

entrenados en el manejo médico, nutricional y eventualmente quirúrgico.

Sabemos, con valor empírico, que existe una injusticia estructural en el modelo de atención de nuestros pacientes que limita un manejo adecuado. Los costos, el aislamiento o la falta de especialistas son sólo algunas de las falencias que debemos mejorar.

Por este motivo nos hemos planteado casos clínicos que intenten mostrar la realidad nacional y entender las dificultades de tratamiento. A continuación, desarrollaremos algunos temas de relevancia en el manejo actual y futuro de la crisis de CU grave.

¿Debemos usar antibióticos en las crisis graves de colitis ulcerosa?

Las bacterias tienen un rol importante en el desarrollo de la enfermedad. Los cambios en el ecosistema intestinal de pacientes con CU, en diversidad y menor abundancia de especies como *Eubacterium*, *Lactobacillus* y *Bacterioides* han sugerido que la modulación de la microbiota pudiese tener impacto en la actividad de la enfermedad^{2,3}.

A pesar de lo anterior, en la crisis grave de CU no se ha demostrado que el uso combinado de antibióticos con corticoides mejore la respuesta, por lo que no están indicados⁴.

El escenario más complejo se plantea cuando la enfermedad debuta con una colitis grave. Se deben realizar esfuerzos para hacer un diagnóstico diferencial adecuado y excluir patología infecciosa, isquémica y tóxica (medicamentos) de causa aguda o subaguda al ingreso.

Las herramientas diagnósticas disponibles en la mayoría de los centros tienen un rendimiento limitado. El coprocultivo carece de una buena sensibilidad y especificidad. El enzoinmunoensayo para toxina A y B de *Clostridium difficile* baja aún más su sensibilidad en pacientes con CU, llegando a 50%. Probablemente el examen ideal, a confirmar en futuras evidencias, sea la PCR de patógenos intestinales que permite evaluar hasta 23 antígenos distintos con sensibilidad cercana a 95% en menos de 24 h.

El principal rol de los antibióticos en la CU activa es el tratamiento de infecciones entéricas coexistentes. Se ha descrito la presencia de *Clostridium difficile*, *Salmonella*, *Campylobacter*, *Shigella*, *Yersinia*, *Entamoeba histolytica* y *Escherichia coli*.

En pacientes que no responden a tratamiento con corticoides, con respuesta inflamatoria sistémica y ante la dificultad de buscar patógenos en las deposiciones pudiese plantearse un curso de antibióticos en forma empírica. Si bien no existe evidencia para esta conclusión nos parece factible en relación a las condiciones del lugar.

¿Se debe evaluar la presencia de citomegalovirus y tratar siempre a los pacientes?

Citomegalovirus (CMV) es un virus ADN de la familia herpesvirus. Los humanos son un reservorio; la mayoría de las infecciones son asintomáticas y en pacientes inmunosuprimidos puede existir una reactivación que de manera infrecuente llega a ser grave. En EII se han descrito seroprevalencias de 10 a 43%, dependiendo del método utilizado^{5,6}; y de 20 a 67% en pacientes refractarios a corticoides^{7,8}.

En pacientes con CU inmunosuprimidos se producen frecuentemente reactivaciones subclínicas, leves y autolimitadas que desaparecen sin requerir tratamiento antiviral^{9,10}.

El *gold standard* para patología de colon no se ha definido con claridad. Se puede utilizar antigenemia, biopsias con inmunohistoquímica y PCR en sangre o tejido¹¹.

La evidencia actual y las sugerencias de la Organización Europea de Crohn y Colitis (ECCO) sugieren pedir exámenes en pacientes refractarios a corticoides y evaluar características clínicas como esplenomegalia, y de laboratorio, como ausencia de leucocitosis, PCR en sangre con más de 1.000 copias/ml y biopsias de colon con inmunohistoquímica que muestre inclusiones de alto grado (> 5 núcleos) para definir aquellos con mayor probabilidad de respuesta a terapia, lo que sugiere una infección real¹¹⁻¹³.

Con la evidencia actual, ¿es posible el uso de bioequivalentes de Infliximab para rescatar pacientes con crisis grave de colitis ulcerosa?

El término biosimilar se refiere a un producto bioterapéutico que es similar en eficacia, seguridad y calidad al producto con la licencia de referencia. CT-P13 (Remsima-Inflextra) fue el primer biosimilar inhibidor de TNF alfa aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos. Se demostró su eficacia y seguridad en patología reumatológica a través de dos estudios PLANETRA y PLANETAS¹⁴⁻¹⁶.

La principal ventaja de los biosimilares es el potencial de reducir los costos y aumentar la cobertura de pacientes¹⁷.

En enfermedad inflamatoria intestinal (EII) la evidencia va creciendo. Al momento existen 7 estudios observacionales publicados en adultos y muchas experiencias en curso. El objetivo inicial ha sido evaluar la efectividad en términos de respuesta a terapia de inducción en pacientes con enfermedad de Crohn y CU después de 8 a 14 semanas y a las 30 semanas¹⁸⁻²².

Los clásicos estudios ACT-1 y ACT-2 mostraron a las 8 semanas de tratamiento con 5 mg/kg infliximab una respuesta clínica de 69 y 64%, respectivamente

Patología Intestinal

y a la semana 30 de 52 y 47%. La experiencia con el biosimilar en Corea del Sur, Noruega, República Checa y Hungría ha incluido a 257 pacientes con CU sin tratamiento previo de biológicos. La respuesta clínica ha sido de 56 a 78% a las 8 y 14 semanas, y de 46 a 68% a las 30 semanas. Lo que ha permitido demostrar su efectividad. En relación a la inmunogenicidad, los estudios en CU son escasos, sin embargo, no se ha logrado encontrar diferencias en la formación de

anticuerpos antidroga con los pacientes que utilizan el fármaco de referencia.

El cambio desde el medicamento de referencia al biosimilar también es un punto de debate. Existen estudios en curso con financiamiento gubernamental en Noruega (NOR-SWITCH STUDY-RCT NCT 02148640) que prontamente entregarán resultados, sin embargo, la experiencia inicial presentada en congresos parece ser alentadora.

Referencias

- 1.- Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: final report on a therapeutic trial. *Br Med J* 1955; 29; 2: 1041-8.
- 2.- Scott KP, Antoine JM, Midtvedt T, van Hemert S. Manipulating the gut microbiota to maintain health and treat disease. *Microb Ecol Health Dis* 2015; 26: 25877.
- 3.- Sartor RB. Therapeutic manipulation of the enteric microflora in inflammatory bowel diseases: antibiotics, probiotics, and prebiotics. *Gastroenterology* 2004; 126: 1620-33.
- 4.- Mantzaris GJ, Hatzis A, Kontogiannis P, Triadaphyllou G. Intravenous tobramycin and metronidazole as an adjunct to corticosteroids in acute, severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 43-6.
- 5.- Kim JJ, Simpson N, Klipfel N, Debose R, Barr N, Laine L. Cytomegalovirus infection in patients with active inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1059-65.
- 6.- Dimitroulia E, Spanakis N, Konstantinidou AE, Legakis NJ, Tsakris A. Frequent detection of cytomegalovirus in the intestine of patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 879-84.
- 7.- Kim YS, Kim YH, Kim JS, Cheon JH, Ye BD, Jung SA, et al. The prevalence and efficacy of ganciclovir on steroid-refractory ulcerative colitis with cytomegalovirus infection: a prospective multicenter study. *J Clin Gastroenterol* 2012; 46: 51-6.
- 8.- Cottone M, Pietrosi G, Martorana G, Casa A, Pecoraro G, Oliva L, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection in severe refractory ulcerative and Crohn's colitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 773-5.
- 9.- Rowshani AT, Bemelman FJ, van Leeuwen EM, van Lier RA, ten Berge IJ. Clinical and immunologic aspects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Transplantation* 2005; 79: 381-6.
- 10.- Matsuoka K, Iwao Y, Mori T, Sakuraba A, Yajima T, Hisamatsu T, et al. Cytomegalovirus is frequently reactivated and disappears without antiviral agents in ulcerative colitis patients. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 331-7.
- 11.- Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2014; 8: 443-68.
- 12.- Jones A, McCurdy JD, Loftus EV Jr, Bruinin DH, Enders FT, Killian JM, et al. Effects of antiviral therapy for patients with inflammatory bowel disease and a positive intestinal biopsy for cytomegalovirus. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 949-55.
- 13.- Ormeci AC, Akyuz F, Baran B, Soyer OM, Gokturk S, Onel D, et al. Steroid-refractory inflammatory bowel disease is a risk factor for CMV infection. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 858-65.
- 14.- Park W, Hrycaj P, Jeka S, Kovalenko V, Lysenko G, Miranda P, et al. A randomised, double-blind, multi-centre, parallel-group, prospective study comparing the pharmacokinetics, safety, and efficacy of CT-P13 and innovator infliximab in patients with ankylosing spondylitis: the PLANETAS study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1605-12.
- 15.- Yoo DH, Hrycaj P, Miranda P, Ramitterre E, Piotrowski M, Shevchuk S, et al. A randomised, double-blind, parallel-group study to demonstrate equivalence in efficacy and safety of CT-P13 compared with innovator infliximab when coadministered with methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis: the PLANETRA study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1613-20.
- 16.- European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report: Remsima (infliximab). 27 June 2013. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR-Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf. [Consultado en línea el 1 de julio de 2016].
- 17.- Fiorino G, Danese S. The biosimilar road in inflammatory bowel disease: the right way? *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2014; 28: 465-41.
- 18.- Jung Y, Park D, Kim Y, Lee J, Seo P, Cheon J, et al. Efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: a retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30: 1705-12.

- 19.- Kang Y, Moon H, Lee S, Lim Y, Kang H. Clinical experience of the use of CT-P13, a biosimilar to infliximab in patients with inflammatory bowel disease: a case series. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 951-6.
- 20.- Jahnsen J, Detlie T, Vatn S, Ricanek P. Biosimilar infliximab (CT-P13) in the treatment of inflammatory bowel disease: a Norwegian observational study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2015; 9: 45-52.
- 21.- Geese K, Lovasz B, Farkas K, Banai J, Bene L, Gasztonyi B, et al. Efficacy and safety of the biosimilar infliximab CT-P13 treatment in inflammatory bowel diseases: a prospective, multicentre, nationwide cohort. *J Crohn's Colitis* 2015; 10: 133-40.
- 22.- Farkas K, Rutka M, Balint A, Nagy F, Bor R, Milassin A, et al. Efficacy of the new infliximab biosimilar CT-P13 induction therapy in Crohn's disease and ulcerative colitis-experiences from a single center. *Expert Opin Biol Ther* 2015; 15: 1257-62.