



Enfermedad Inflamatoria Intestinal: desde la dieta a las terapias biológicas

Vera Lucia Sdepanian

Jornadas Nacionales del Centenário de la
Sociedad Argentina de Pediatría
Mendoza

24 - 26/3/2011



TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL



- depende de la gravedad y la ubicación de la enfermedad
- consiste en la inducción de la remisión y mantenimiento de la remisión

para la cicatrización de la mucosa

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

Inducir la remisión

➤ Corticoides o Terapia enteral exclusiva

Eficaces para inducir la remisión

independientemente de la actividad de la enfermedad o ubicación

Corticoides

- prednisona, prednisolona, hidrocortisona: eficaces para inducir la remisión de DC de leve a severa, de cualquier ubicación, así como tratamiento de manifestaciones de extra-intestinales. También, inducen remisión colitis ulcerosa
- dosis de prednisona oral: indicado para la inducción de la remisión es 1-2 mg/Kg/día, no exceda de 40 mg/día
- tratamiento por más de 4 semanas no influirá en la remisión.
- retirada: gradual hasta la completa retirada rápida en 4 semanas o retirada rápida en 12 semanas no parece influir en la proporción de la remisión.
- corticoides no son eficaces para mantener la remisión

Terapia enteral exclusiva

- suspensión de alimentación normal
- dieta polimérica o semi-elementar o elemental (misma eficacia)
- administrada por vía oral o sonda nasogástrica durante 6 a 8 semanas
- capaz de inducir la remisión de DC y promover el crecimiento

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD DE CROHN

➤ Corticoides o Terapia enteral exclusiva

➤ Terapia enteral exclusiva:

- implica una menor proporción de efectos adversos
- resulta impacto positivo en la velocidad de crecimiento

➤ Corticoide:

deficiencia de crecimiento y retraso puberal, además de otros efectos adversos, entre ellos cambios en la estética de los niños y adolescentes
Por lo tanto, evitar o uso abusivo de corticóides

Aminosalicilatos
Antibióticos
Probióticos
Inducir la remisión

- es incierto
- también incierto mesalazina para mantener la remisión en enfermedad de Crohn

Azatioprina / 6-mercaptopurina

Mantener la remisión

- eficaz en enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa
- introducción temprana: debe considerar su introducción en el momento de la inducción de la remisión con corticoides o terapia enteral exclusiva

Tratamiento agresivo temprano

- puede modificar el curso natural de la enfermedad inflamatoria intestinal y
- mejorar el efecto terapéutico

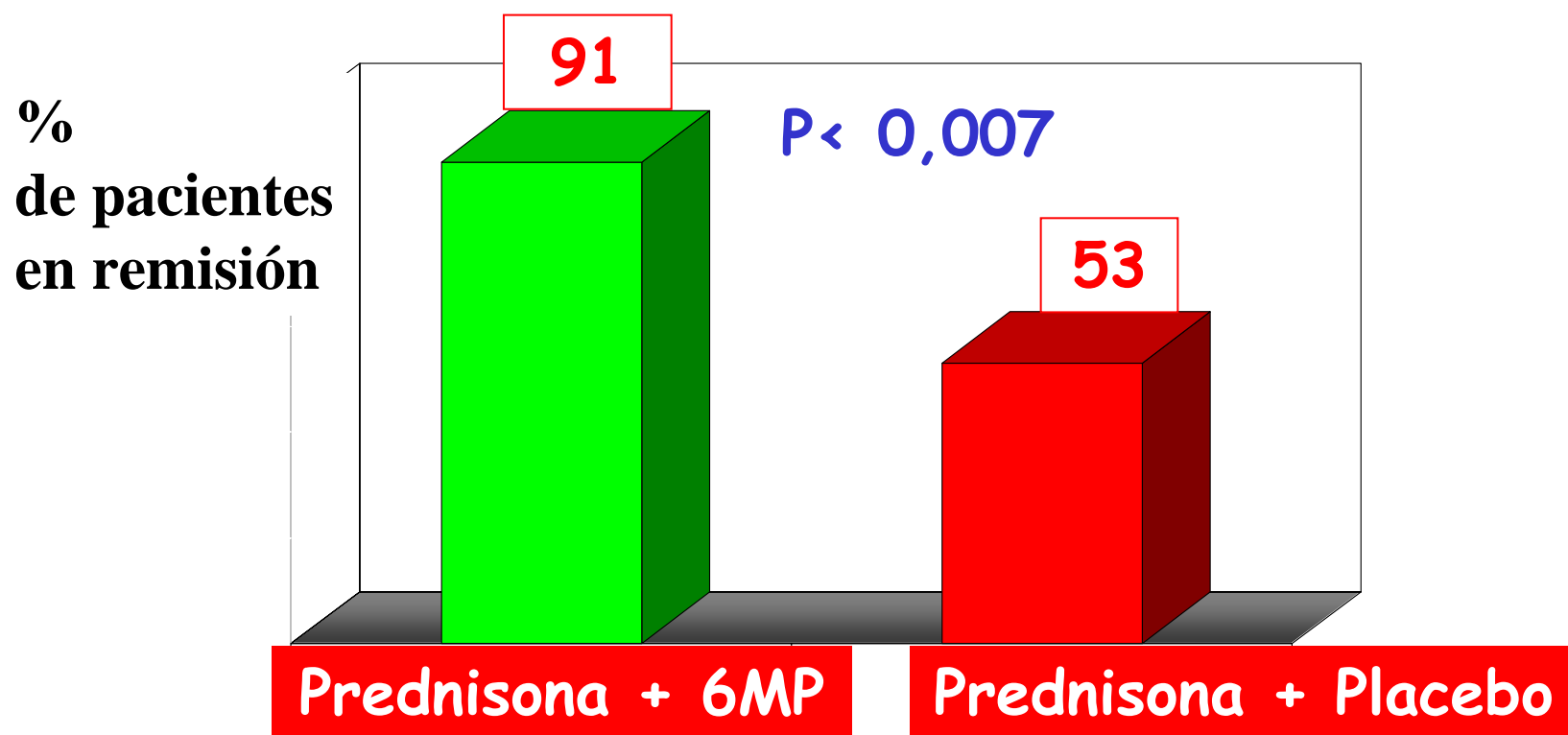
➤ **Tratamiento inmunosupresor:
disminuye la necesidad de cirugía**

**no sometidos a
cirugía:
tiempo entre el
diagnóstico y inicio
azathioprina:
18,4 meses ± 18,4**

**Menor
p<0,001**

**sometidos a cirugía:
28,3 meses ± 19,2**

- niños: Crohn moderada y grave recién-diagnosticados
- 18 meses: prednisona 40 mg/día + 6-MP 1,5 mg/Kg/día o prednisona 40 mg/día + Placebo



Markowitz. Gastroenterology 2000

Azatioprina / 6-mercaptopurina

- AZA: 1,5-2,5 mg/Kg/día
- 6-MP: 0,75-1,5 mg/Kg/día

Recomendación por los efectos de la supresión de la médula ósea especialmente leucopenia:

- aumento gradual de la dosis inicialmente 50 mg de AZA
 - aumento de 25 mg cada una o dos semanas
 - hasta la dosis completa,
- supervisión de leucopenia durante este período

Metotrexate

- También un inmunosupresor
- indicado en pacientes con DC que necesitan inmunosupresores y que son intolerantes a AZA o 6-MP.

Terapia biológica

➤ **Anticorpo anti-TNF**

Infliximabe - Remicade®

Adalimumabe - Humira®

Certolizumabe pegol - Cimzia®

➤ **Anticorpo anti-integrina alfa 4**

Natalizumabe - Tysabri®

➤ **Anticorpo monoclonal IgG1 anti-interferon gama**

Fontolizumabe - Huzaf®

➤ **anticorpo monoclonal anti-IL-2**

Daclizumabe - Zenapax®

Basilimabe - Simulect®

➤ **anticorpo anti-CD3**

Vizilizumabe - Nuvion®

➤ **Anticorpo anti-TNF**

Infliximabe - Remicade®

Adalimumabe - Humira®

Certolizumabe pegol - Cimzia®

➤ **Anticorpo anti-integrina alfa 4**

Natalizumabe - Tysabri®

➤ **Anticorpo monoclonal IgG1 anti-interferon gama**

Fontolizumabe - Huzaf®

➤ **anticorpo monoclonal anti-IL-2**

Daclizumabe - Zenapax®

Basilimabe - Simulect®

➤ **anticorpo anti-CD3**

Vizilizumabe - Nuvion®

➤ **Anticorpo anti-TNF**

Infliximabe - Remicade®

Adalimumabe - Humira®

Certolizumabe pegol - Cimzia®

➤ **Anticorpo anti-integrina alfa 4**

Natalizumabe - Tysabri®

➤ **Anticorpo monoclonal IgG1 anti-interferon gama**

Fontolizumabe - Huzaf®

➤ **anticorpo monoclonal anti-IL-2**

Daclizumabe - Zenapax®

Basilimabe - Simulect®

➤ **anticorpo anti-CD3**

Vizilizumabe - Nuvion®

➤ **Anticorpo anti-TNF**

Infliximabe - Remicade®

Adalimumabe - Humira®

Certolizumabe pegol - Cimzia®

➤ **Anticorpo anti-integrina alfa 4**

Natalizumabe - Tysabri®

➤ **Anticorpo monoclonal IgG1 anti-interferon gama**

Fontolizumabe - Huzaf®

➤ **anticorpo monoclonal anti-IL-2**

Daclizumabe - Zenapax®

Basilimabe - Simulect®

➤ **anticorpo anti-CD3**

Vizilizumabe - Nuvion®

➤ **Anticorpo anti-TNF**

Infliximabe - Remicade®

Adalimumabe - Humira®

Certolizumabe pegol - Cimzia®

➤ **Anticorpo anti-integrina alfa 4**

Natalizumabe - Tysabri®

➤ **Anticorpo monoclonal IgG1 anti-interferon gama**

Fontolizumabe - Huzaf®

➤ **anticorpo monoclonal anti-IL-2**

Daclizumabe - Zenapax®

Basilimabe - Simulect®

➤ **anticorpo anti-CD3**

Vizilizumabe - Nuvion®

Anticorpo anti-TNF

Infliximabe

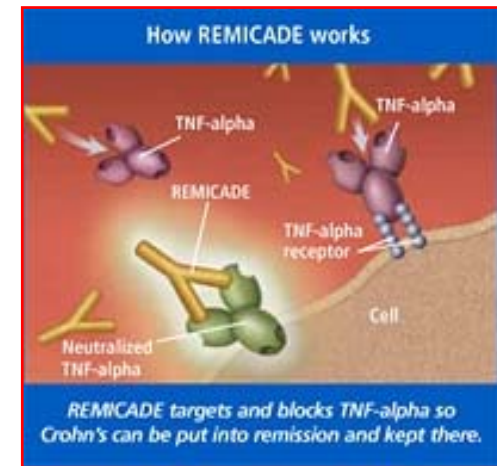
Anticorpo monoclonal quimérico
da classe IgG1

Adalimumabe

Anticorpo monoclonal humano
da classe IgG1

Certolizumabe pegol

Anticorpo humanizado peguilado



75% humano
25% murino

100% humano

100% humano

Infliximab

Inducir la remisión
Mantener la remisión

- efectivo
- enfermedad de Crohn pediátrica de moderada a severa refractaria
- enfermedad fistulizante

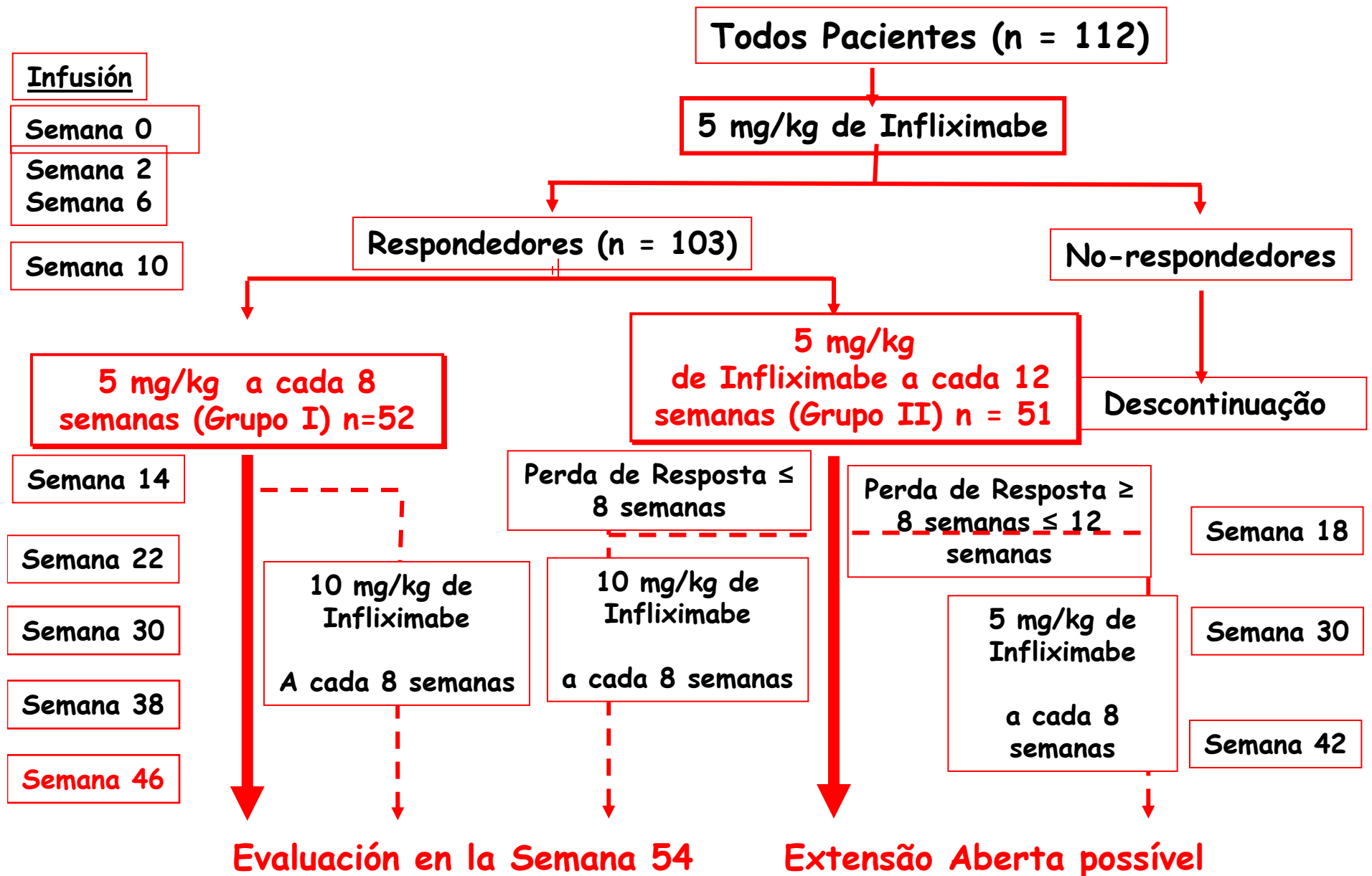
Infliximab en Enfermedad Crohn Pediátrica Estudio REACH

- Multicéntrico, aleatorio, prospectivo, abierto, para evaluar la seguridad y eficacia de anticuerpo Monoclonal Anti-TNF alfa Infliximab (REMICADE®) en pacientes pediátricos con Crohn de moderada a severa
- resultado primario:
respuesta clínica en la semana 10, definido como:
reducción de PCDAI basal de al menos 15 puntos y
Total < 30 puntos en la semana 10

Hyams J et al. *Gastroenterology* 2007;132:1167-70

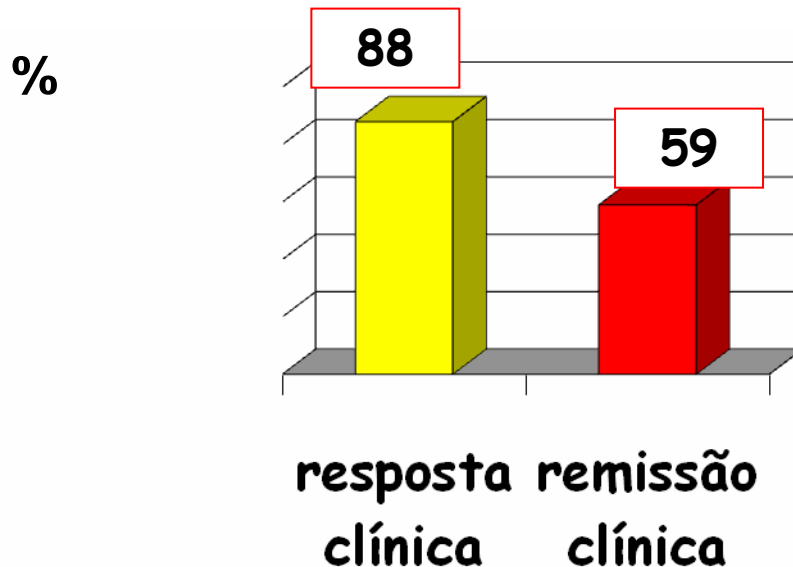
REACH

Diseño del estudio hasta la semana 54



Resultados

➤ en la décima semana del estudio (n = 112)

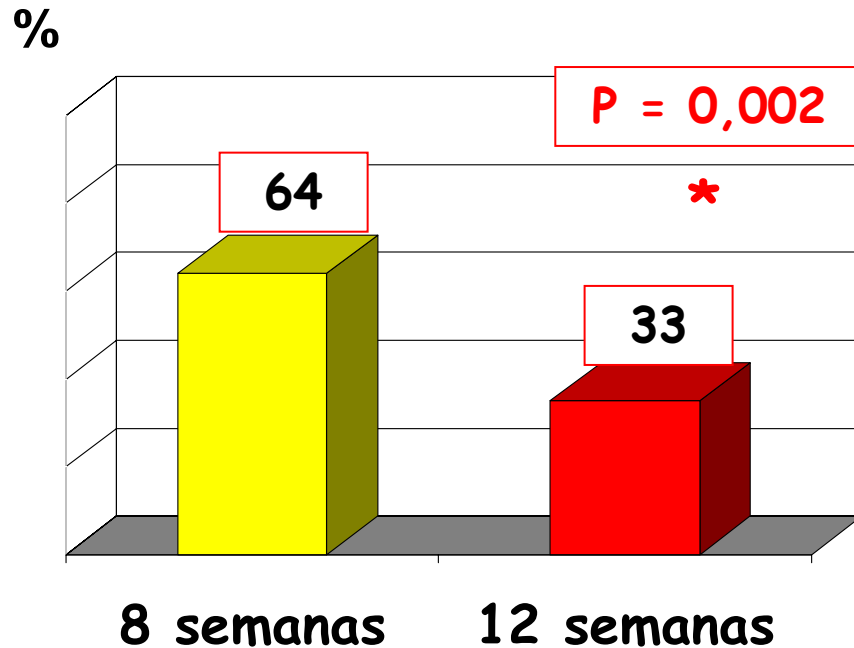


Esta respuesta fue mejor que población adulta:
respuesta clínica de 67%
remisión clínica de 39%

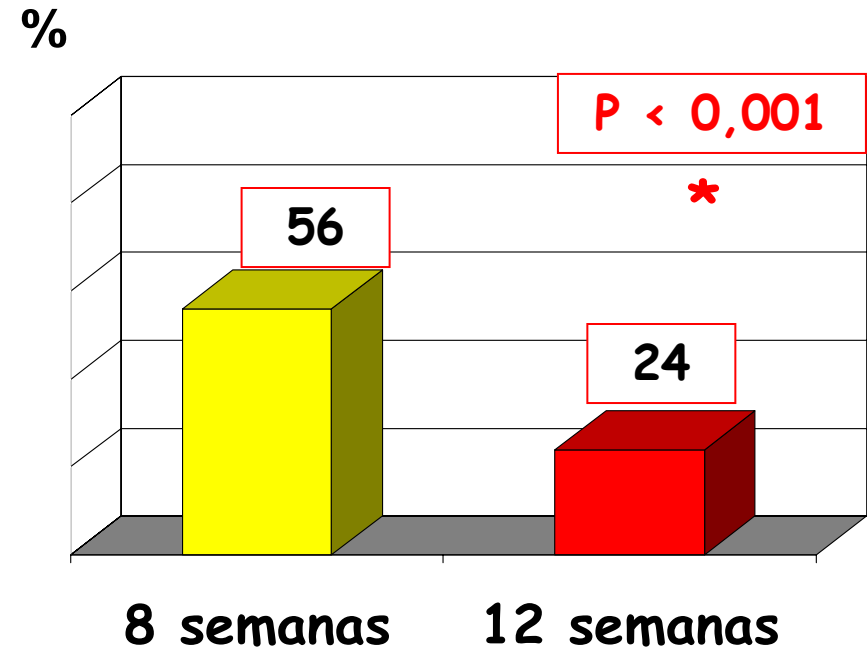
Resultados

➤ En la semana de estudio 54

Respuesta clínica



Remisión clínica



Conclusión

- Después de 54 semanas de infliximab
mayores proporciones de respuesta clínica y
remisión: grupo cada 8 semanas

Colitis ulcerosa

➤ También fue demostrada eficacia de infliximab en niños y adolescentes

Mamula P, et al. JPGN 2002; 34: 307-11

Mamula P, et al. JPGN 2004; 38: 298-301

Russel GH, Katz AJ. JPGN 2004; 39: 166-70

Eidelwein AP, et al. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 213-8

Infliximab

Dosis sugerida para Pediatría

➤ administración intravenosa: 5 mg/Kg

0, 2, 6

cada 8 semanas

30 minutos antes de la infusión de IFX

➤ difenidramina

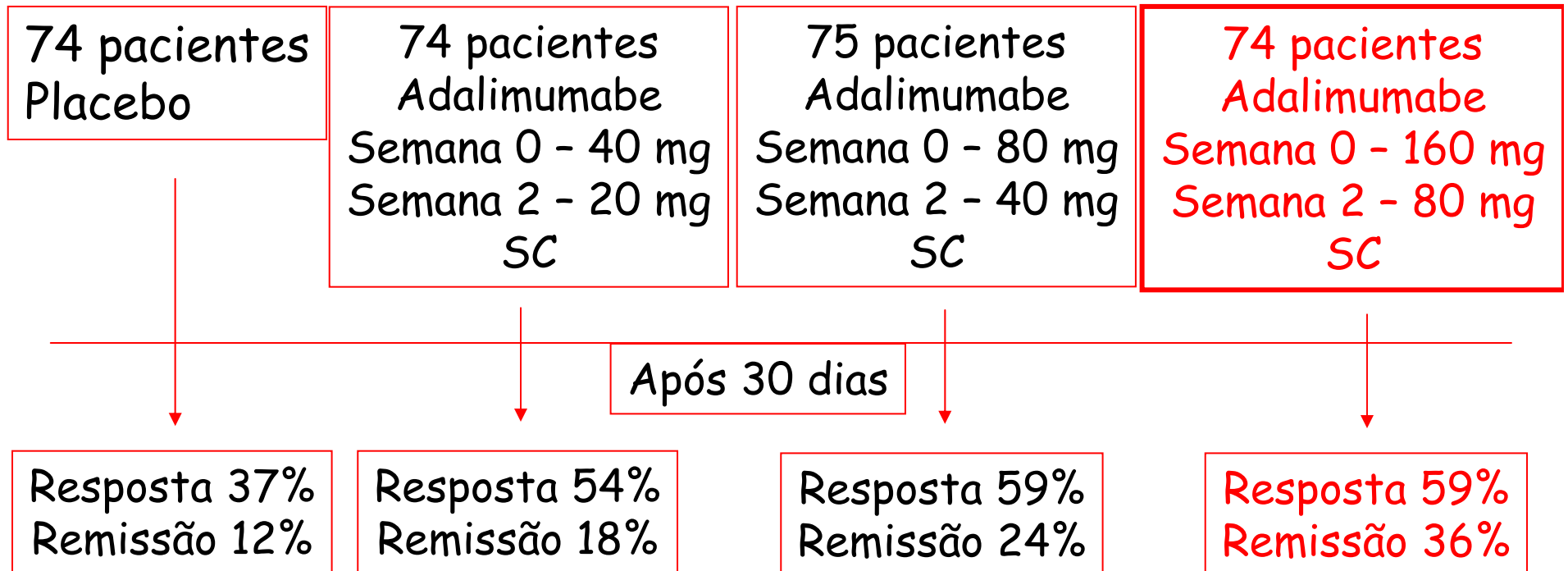
➤ paracetamol

Sí pérdida de respuesta durante el tratamiento de mantenimiento con Infliximab

- reducir intervalo entre aplicaciones: 6 semanas y cuando sea necesario, llegar hasta 4 semanas,
- o dosis pueden incrementarse a 10 mg/Kg/día

Adalimumabe

➤ Estudo CLASSIC I N= 299



Pacientes não receberam infliximabe anteriormente

160 mg tempo zero e 80 mg tempo 2 semanas: dose ótima de indução

Hanauer SB, et al. *Gastroenterology* 2006; 130: 323-3

Adalimumab

- Estudio CLASSIC 2
- Estudio CHARM

- **remisión más frecuente con Adalimumab que con placebo**
- **discontinuidad de corticosteroides**
- **mejor cicatrización de fístulas**

Adalimumab

Dosis sugerida para Pediátrica

- subcutánea cada 2 semanas
- dosis: extrapolar de la recomendación para adultos

- 1° dose: 160mg/1,73 m²
- 2° dose: 80mg/1,73 m²
- 3° dose: 40mg/1,73 m² dosis de mantenimiento

Rosenbach Y et al. *Dig Dis Sci* 2009

- entre 15 - 30 Kg: la mitad de la dosis para adultos
80 mg - 40 mg - 20 mg

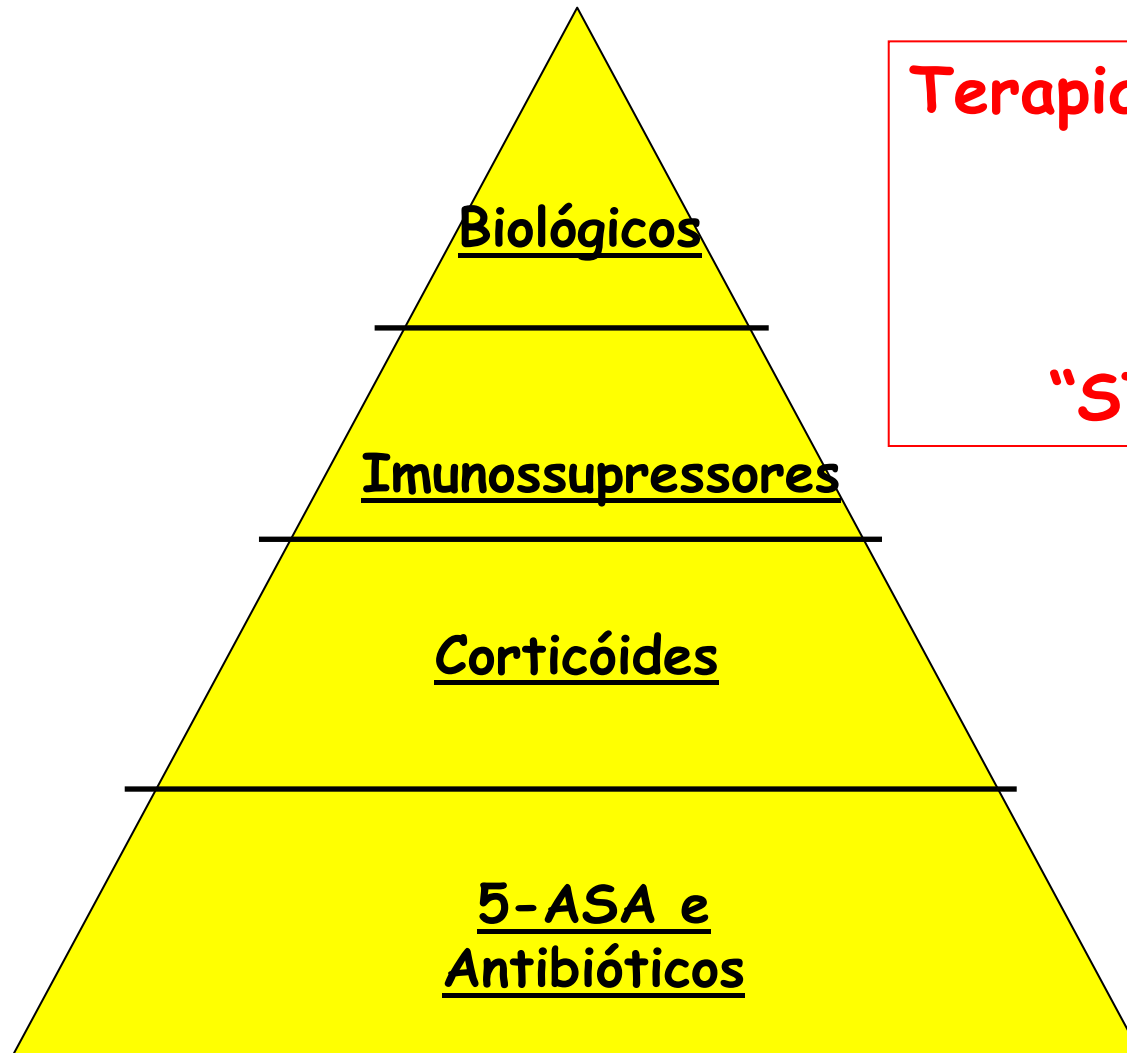
Sí pérdida de respuesta durante el tratamiento de mantenimiento con Adalimumab

- intervalo entre aplicaciones: reducirse a semanal**

Antes de empezar el tratamiento con terapia biológica

- Descartar la tuberculosis:
PPD y radiografía de tórax
- Sorologías
- Cartera de vacunación

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

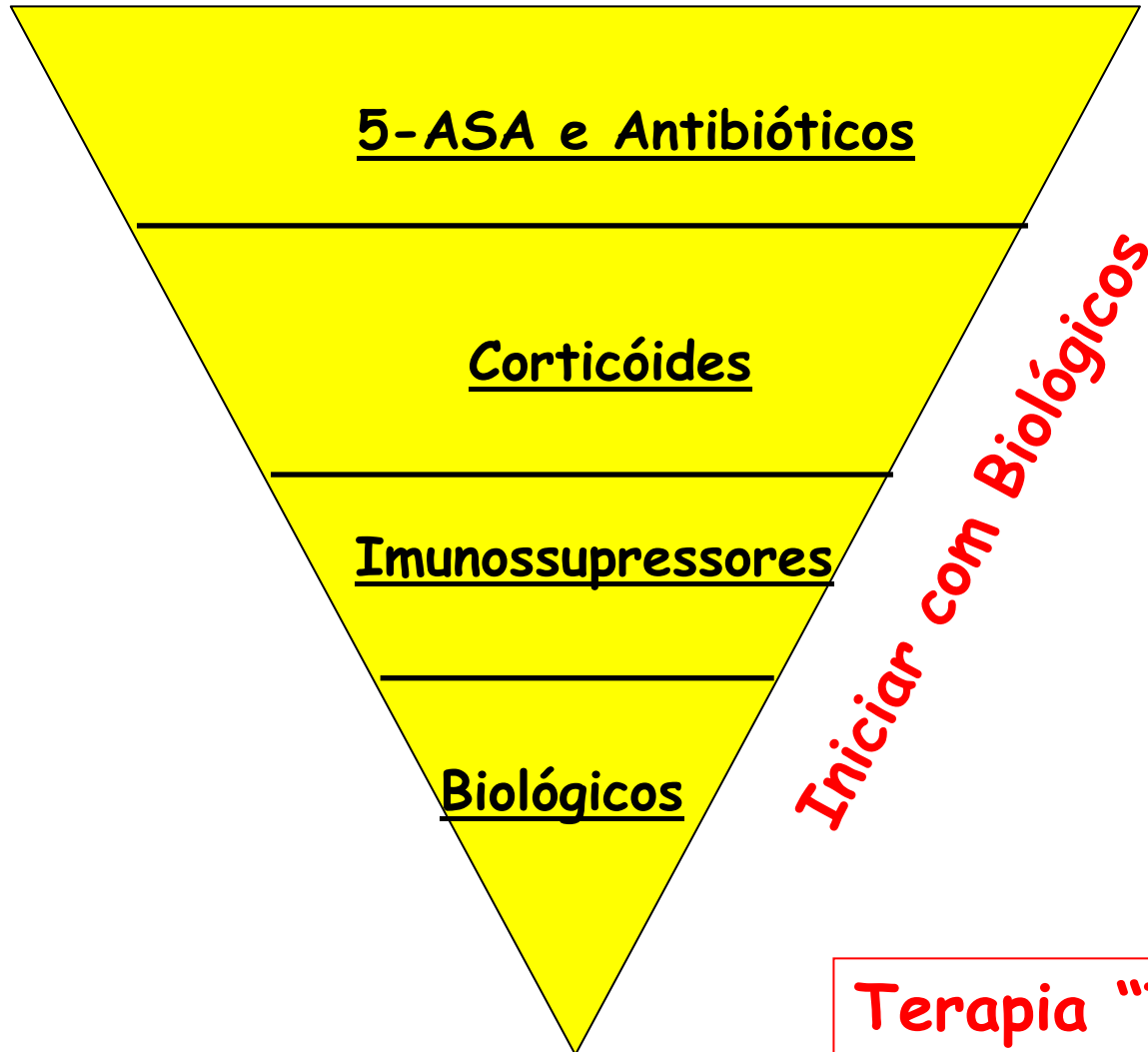


Terapia convencional

Ou

"STEP UP"

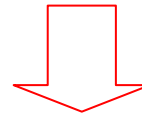
TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL



➤ **Tratamiento agresivo temprano con infliximab**
podría mejorar los resultados terapéuticos:

Infliximab + 6/AZA-MP (N = 13) o
Terapia convencional (N = 19)

Estudio retrospectivo 1 año



✓ promedio del número de recaídas

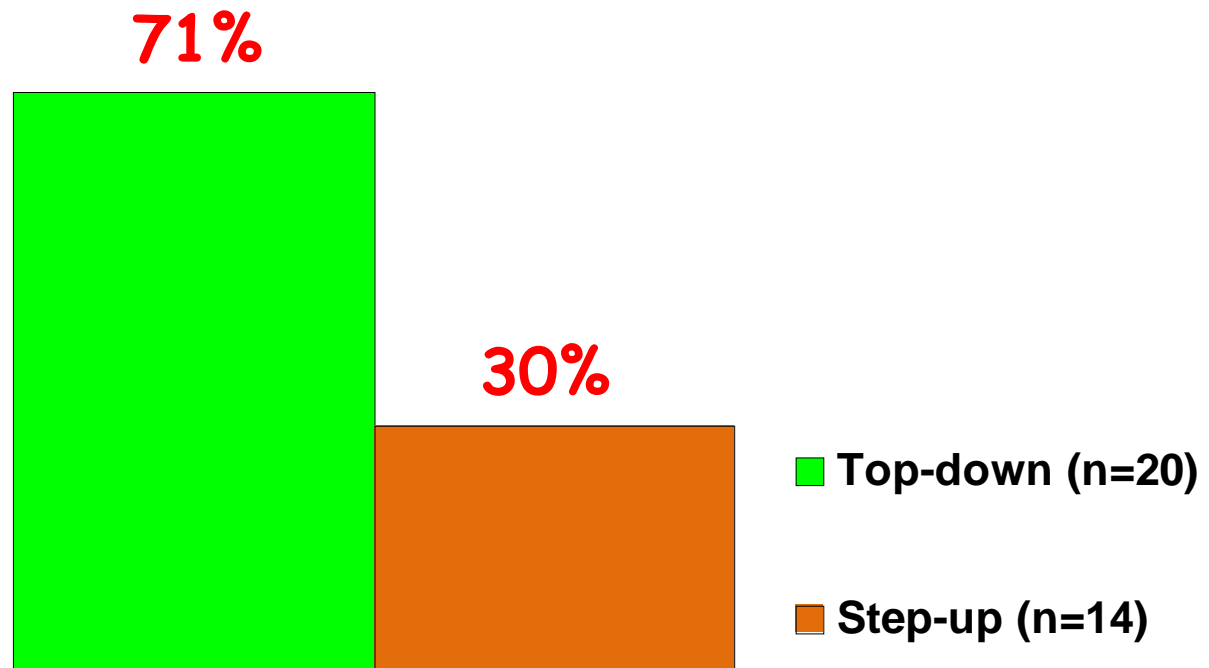
✓ PCDAI

disminución significativa ($p < 0,01$) en el grupo
tratado con Infliximab

Top-down X Step-up

Cicatrización da mucosa

Completa cicatrización después de 2 años



D'Haens et al. Lancet 2008, 371:660-7

Beneficios de la terapia anti-TNF en niños con la enfermedad de Crohn

- Suspensión o disminución del corticoide
- postergar cirugía
- mejorar el crecimiento
- cicatrización de la mucosa
- cierre de fístulas

Efectos adversos de la terapia anti-TNF

- reacción durante la infusión
- infección oportunista pulmonar
- enfermedad desmielinizante
- linfoma

Riesgo de infección oportunista

Estudio de casos control Clínica Mayo *Yourne et al 2006*

≥ 2 drogas	OR 12,9
infliximabe	OR 4,4
AZA	OR 2,5
corticóide	OR 2,2

Gastroenterología Pediátrica UNIFESP

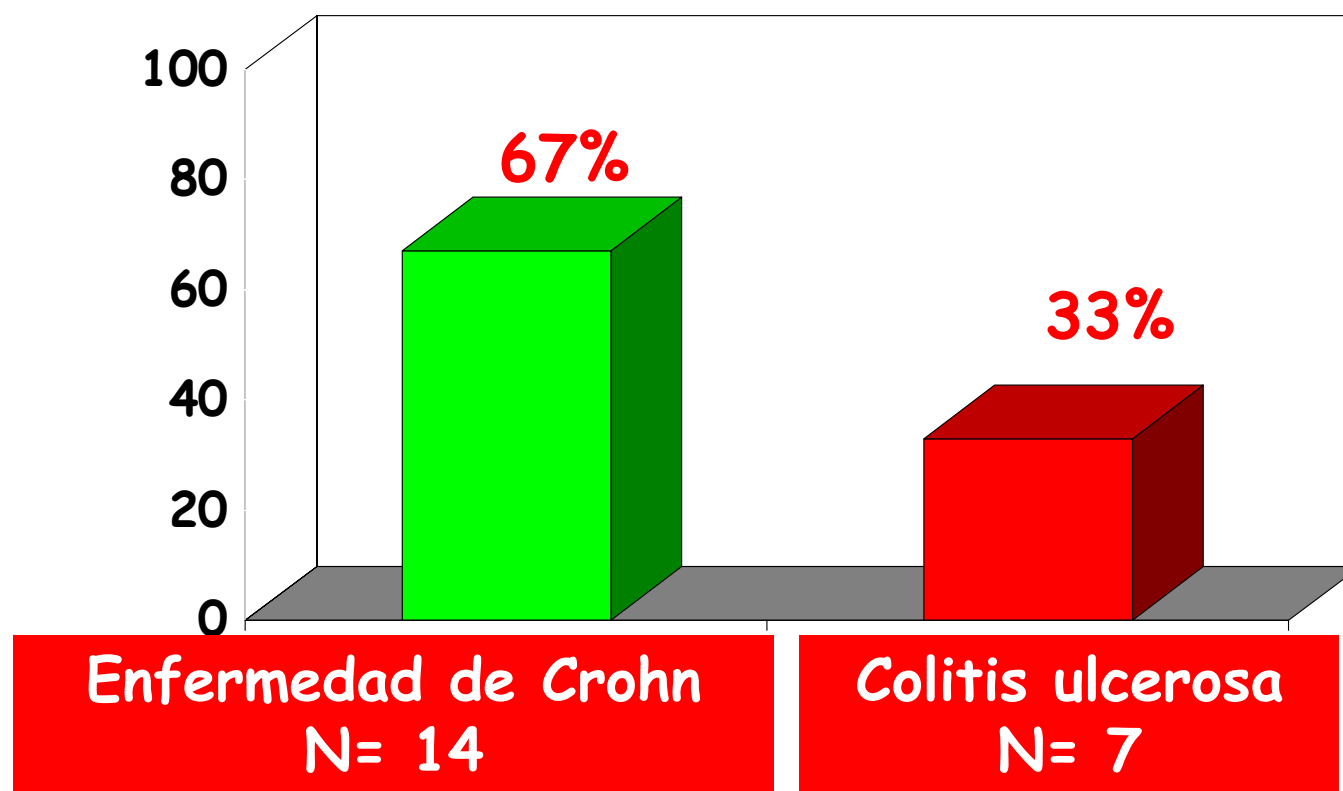
➤ Infliximab

Primera infusión: 16 de abril de 2004

Evaluar la respuesta a infliximab
en niños y adolescentes con
enfermedad de Crohn y colitis
ulcerosa

- estudio prospectivo, niños y adolescentes con enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa con indicación de recibir infliximab
- 0 - 2 sem - 6 sem - 14 sem - 22 sem

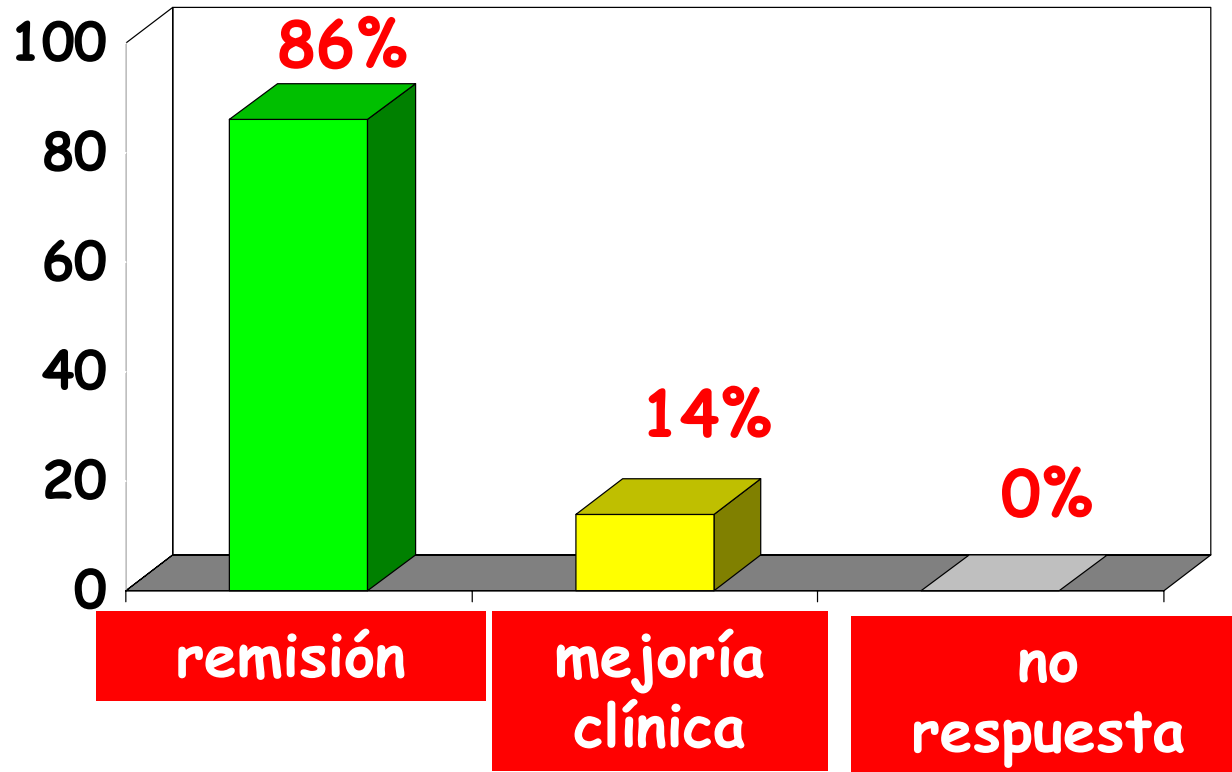
- N = 21 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal
- edad media primera infusión infliximab 15 años (\pm 4)



Komati JTS, Sdepanian VL. JPGN 2010;50(6):628-633

respuesta a infliximab según

respuesta clínica



Komati JTS, Sdepanian VL. JPGN 2010;50(6):628-633

respuesta a infliximab segundo PCDAI

disminución significativa del tiempo zero para 2, 6, 14 e 22 sem



respuesta a infliximab segundo LCAI

disminución significativa del tiempo zero para 2, 6, 14 e 22 sem



respuesta a infliximab segundo PUCAI

disminución significativa del tiempo zero para 2, 6, 14 e 22 sem



respuesta a infliximab segundo Harvey-Bradshaw

disminución significativa del tiempo zero para 2, 6, 14 e 22 sem



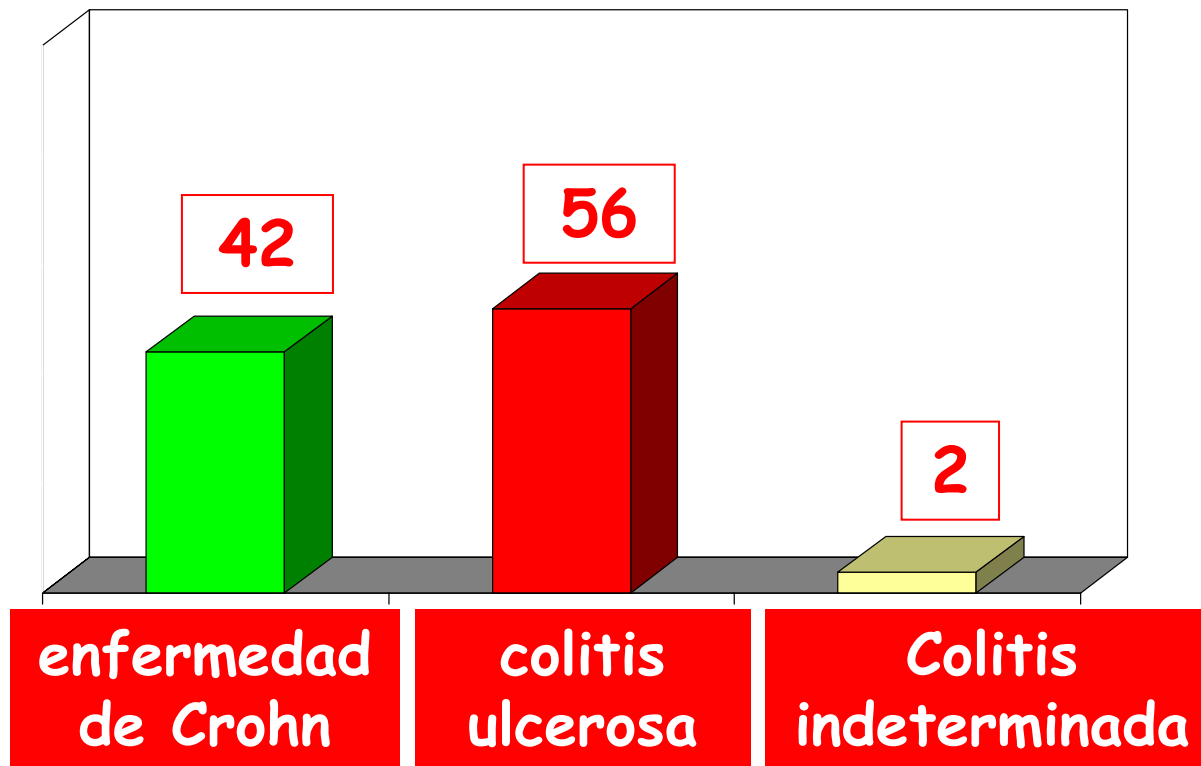
CONCLUSIÓN

➤ Infliximab fue eficaz en el tratamiento de la enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa en niños y adolescentes hasta la semana 22

Casuística GastroPediatria de UNIFESP hasta octubre de 2010

N = 144

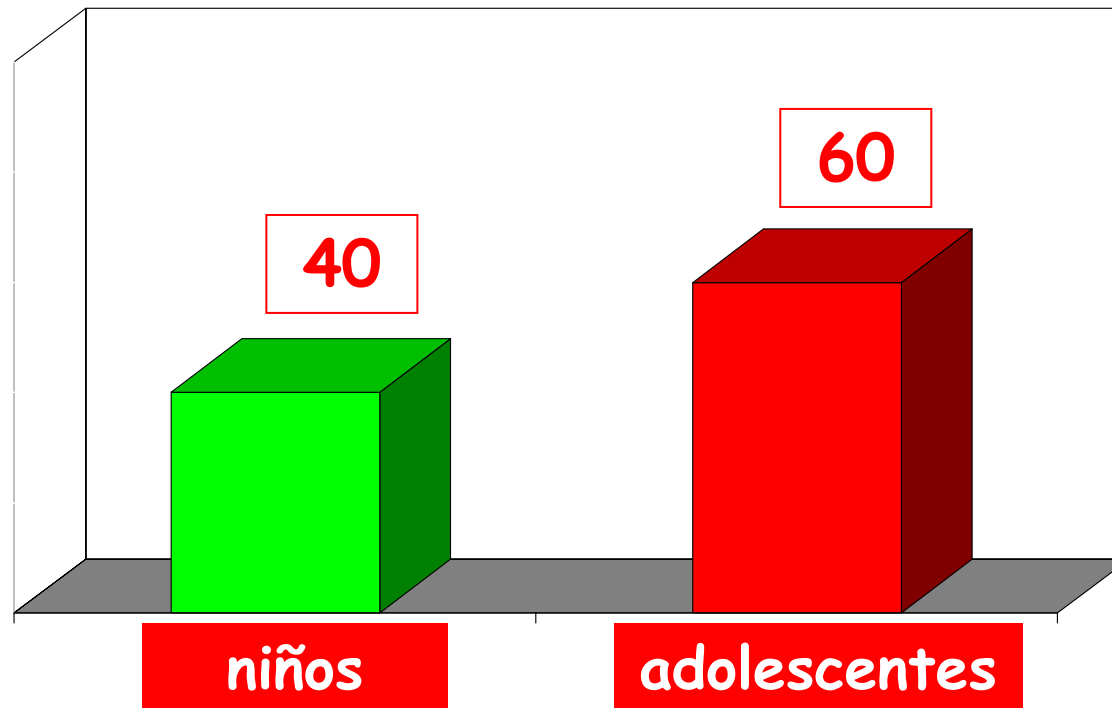
%



Casuística GastroPediatria de UNIFESP hasta octubre de 2010

N = 144

%



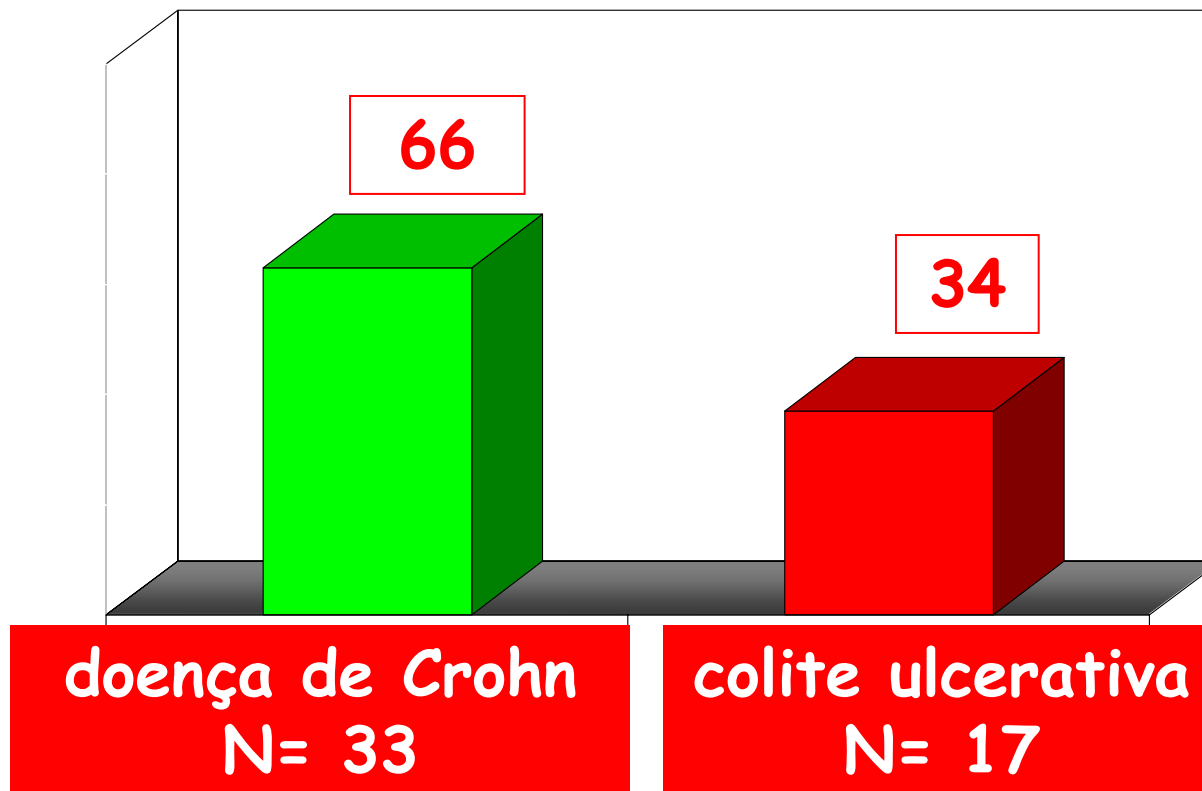
Casuística GastroPediatria de UNIFESP hasta octubre de 2010

N = 50 (35%)

Infliximab

%

943 infusiones



Casuística GastroPediatria de UNIFESP hasta octubre de 2010

Terapia combinada x Monoterapia

IFX + AZA

IFX

N= 24 pacientes

N= 26 pacientes

abril 2004

out 2010

maio 2006

All studies published in Clinical Gastroenterology and Hepatology are embargoed until 3PM ET of the day they are published as corrected proofs on-line. Studies cannot be publicized as accepted manuscripts or uncorrected proofs.

A Systematic Review of Factors That Contribute to Hepatosplenic T-Cell Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease

DAVID S. KOTLYAR,^{*,‡} MARK T. OSTERMAN,[‡] ROBERT H. DIAMOND,[§] DAVID PORTER,^{||} WOJCIECH C. BLONSKI,^{‡,¶} MARIUSZ WASIK,[#] SAMI SAMPAT,[§] MANUEL MENDIZABAL,^{‡,**} MING V. LIN,^{‡‡} and GARY R. LICHTENSTEIN[‡]

^{*}Department of Medicine, Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, New York; [‡]Division of Gastroenterology, ^{||}Division of Hematology-Oncology, ^{‡‡}Department of Medicine, [#]Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Pennsylvania Health System, Philadelphia, Pennsylvania; [§]Centocor Ortho Biotech, Horsham, Pennsylvania; [¶]Medical University, Wroclaw Poland; ^{**}Liver Transplant and Hepatology Division, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina

**Tipo raro e grave de doença linfoproliferativa
virtualmente fatal em todos casos**

➤ **Literatura médica: aprox. 200 casos**

➤ **36 casos de HSTCL em pacientes com DII**

desde 1996, MAIORIA 32 casos desde 2006

Conclusão

Risco absoluto de HSTCL é muito baixo

Entretanto, os médicos devem ter **cuidado** ao prescreverem **terapia combinada** para pacientes do **sexo masculino com doença inflamatória intestinal com idade igual ou inferior a 35 anos**.

Nesta população: considerar quando há benefício concreto: doença de curta duração, sem tratamento prévio com anti-TNF e AZA/6MP, ou nos casos muito graves.

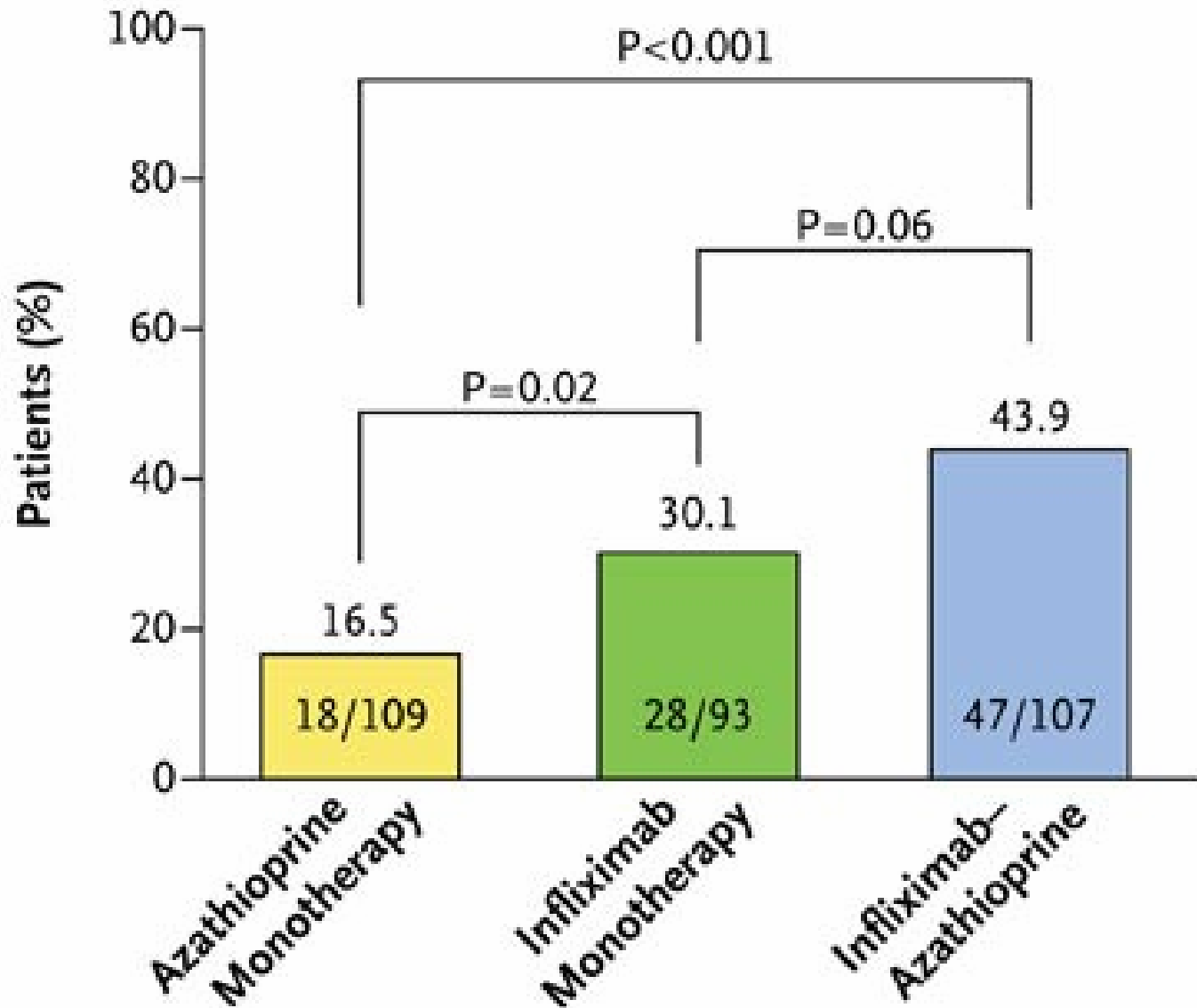
*SONIC
Study Group*

Avaliar a eficácia da
monoterapia com infliximabe
VS
monoterapia com AZA
VS
terapia combinada

➤ Estudo randomizado, duplo cego, em adultos com doença de Crohn moderada a grave que não receberam previamente imunossupressor nem terapia biológica

Colombel JF et al. NEJM 2010;362:1383-95

B Mucosal Healing at Wk 26

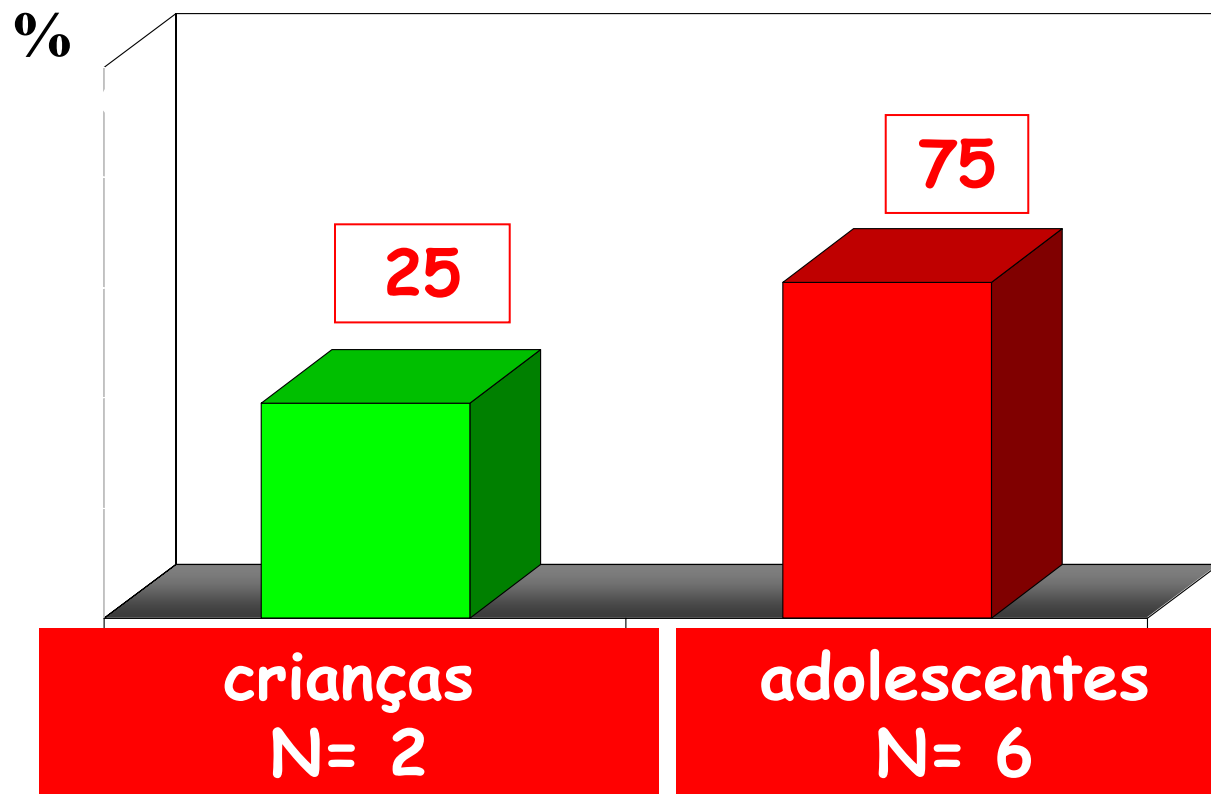


Casuística GastroPediatria da UNIFESP até outubro 2010

N = 14 (10%) doença de Crohn

Adalimumabe

201 aplicações

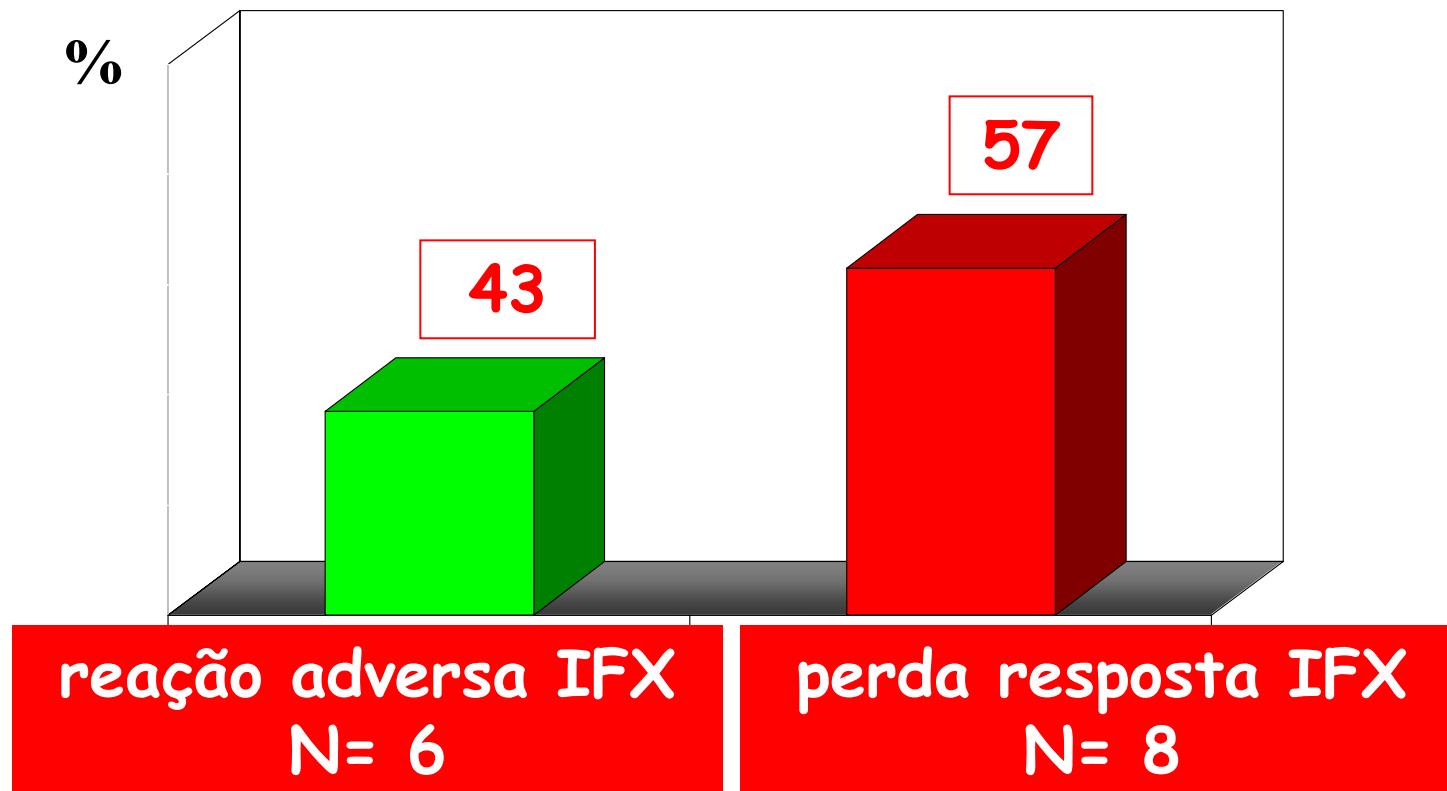


Casuística GastroPediatria da UNIFESP até outubro 2010

N = 14 (10%) doença de Crohn

Adalimumabe

201 aplicações





sdepanian@uol.com.br

Gracias!

Felicitaciones!

***Sociedad
Argentina de
Pediatria***