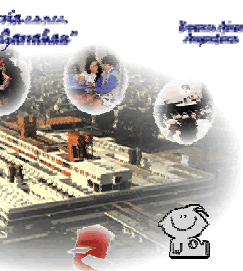




Curación mucosa profunda: de la utopía a la realidad

6° Congreso Argentino de Gastroenterología Pediátrica
24-26 de abril de 2017 - CABA

Christian A. Weyersberg
Servicio de Gastroenterología
Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan"



UTOPIÍA: - Plan, proyecto, doctrina o sistema deseables que parecen de muy difícil realización.

- Plan o proyecto irrealizable
- Griego: "no lugar" , "no hay tal lugar"



CASOS CLÍNICOS

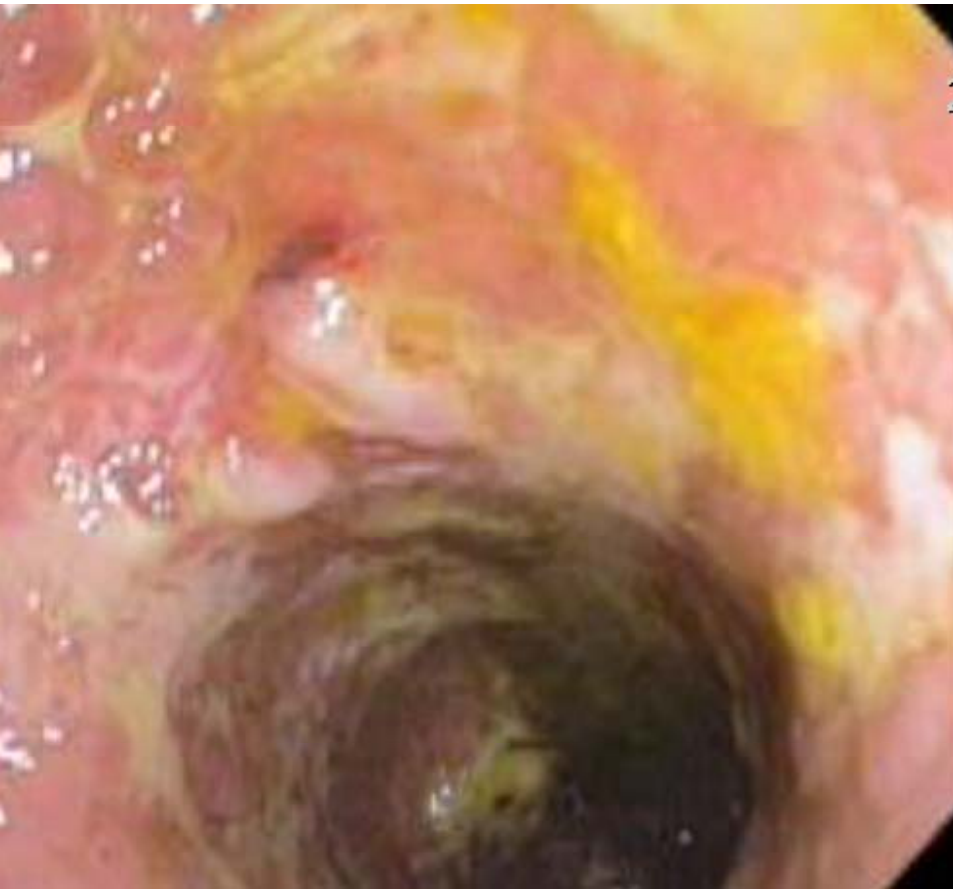
CASO 1

Sexo masculino

11 años y 2 meses

Diarrea mucosanguinolenta de 3 meses de evolución, descenso de peso, anemia ferropénica, PCR 80, hipoalbuminemia (2.2 gr/dl)

Descartan causas infecciosas



Histología: Enfermedad de Crohn

CASO 1

Tratamiento: Alimentación enteral exclusiva (fórmula parcialmente hidrolizada) durante 8 semanas

Asintomático digestivo, con recuperación nutricional. Laboratorio: sin anemia, PCR negativa, albúmina 3.8 gr/dl

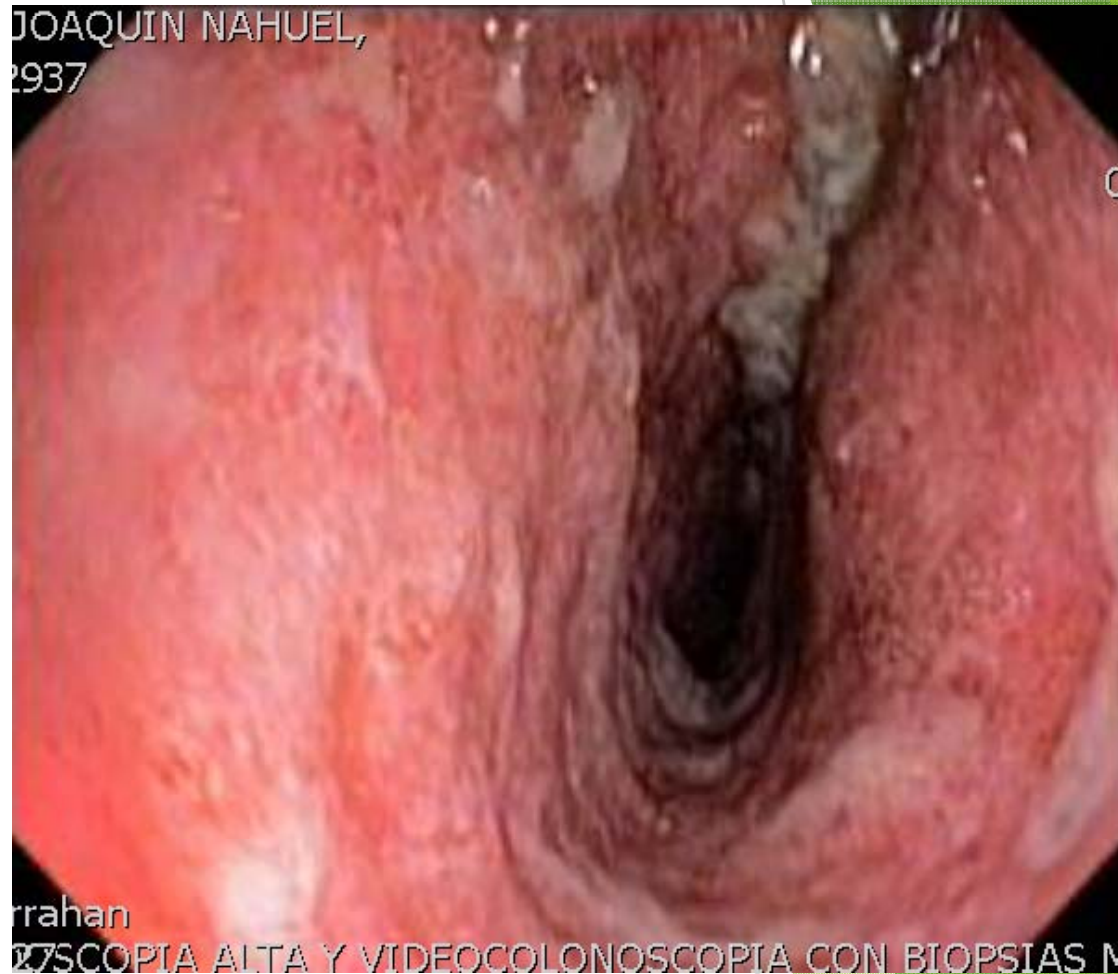


CASO 2

Sexo masculino

12 años y 3 meses

Diarrea sanguinolenta de 6 meses de evolución, descenso de peso (10 kg), PCR acelerada. VCC (otra institución): pancolitis leve. Inicia mesalazina, con mala respuesta. Se interna en Hospital Garrahan, regular estado general, clínica severa, PCR 80. Se descartan causas infecciosas.



Histología: Enfermedad de Crohn

CASO 2

Tratamiento: Alimentación enteral exclusiva, con buena respuesta inicial (agrega 6 mercaptopurina)

Reinternación a la 4° semana por fiebre, vómitos y diarrea

Inicia tratamiento ATB, se suspende 6 mercaptopurina, continúa con enteral exclusiva

Buena evolución, con cultivos negativos se reinicia tiopurinas: presenta pancreatitis severa alitiásica (resolución médica)

Por recaída clínica comienza con corticoides, con buena respuesta

Inicia adalimumab (suspensión de corticoides a los 4 meses)

CASO 2

Luego de 1 año: Asintomático digestivo y extradigestivo

Calprotectina 500 $\mu\text{g}/\text{gr}$

EnterorMN normal



CASO 3

Sexo femenino

12 años y 6 meses

Colitis Ulcerosa de 2 años de evolución, tratada con mesalazina

Internación por recaída severa, anemia severa (requerimiento transfusional), hipoalbuminemia, PCR acelerada

Se descartan causas infecciosas



Histología: Enfermedad de Crohn

CASO 3

Inicia corticoides con buena respuesta (TPMT heterocigota)

Infliximab: reacción de hipersensibilidad

Adalimumab cada 2 semanas

Luego de 3 meses de tratamiento: reinternación por recaída severa, buena respuesta a corticoides EV, con VCC con compromiso severo, CMV negativo



CASO 3

Se optimiza tratamiento: adalimumab semanal, con buena evolución, suspendiendo corticoides luego de 1 año

A los 9 meses de tratamiento: calprotectina: 500 $\mu\text{g}/\text{gr}$

A los 12 meses de tratamiento: calprotectina: 125 $\mu\text{g}/\text{gr}$

Y ahora?

OBJETIVOS DEL TRATAMIENTO EN EII

Inducir y mantener la remisión clínica

Mejorar la calidad de vida

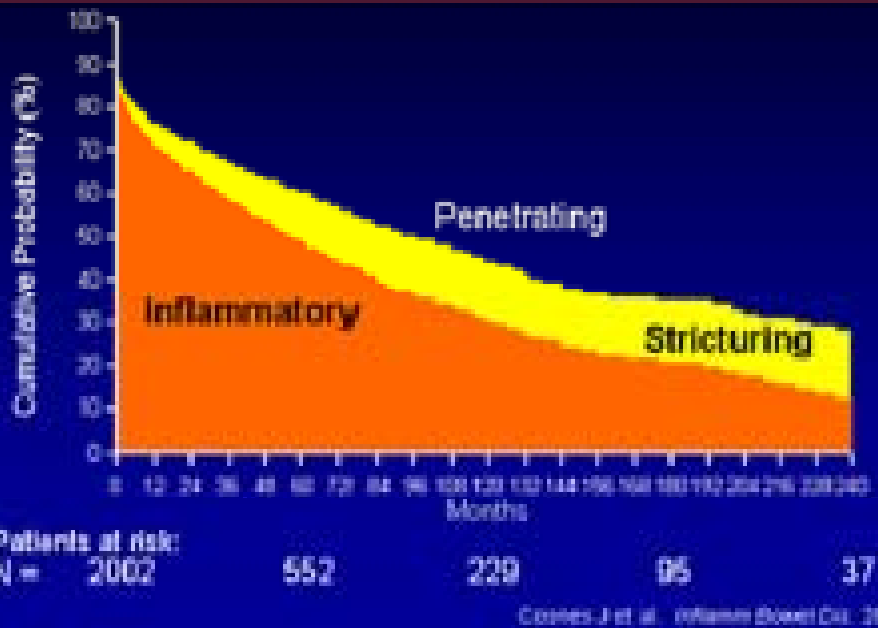
Prevenir complicaciones

Promover el desarrollo pondoestatural

Reducir el número de cirugías y hospitalizaciones

Disminuir riesgo de adenocarcinoma de colon

Long-Term Evolution of Disease Behavior in CD



Enf. de Crohn
Enfermedad progresiva
Al diagnóstico: 80% Inflamatoria
5 años: 51% Complicada
20 años: 88% Complicada

CUC: 15-20% a 10 años →
Colectomía



CONCEPTO:

Modificar o revertir la historia natural de la enfermedad

No disminuía el número de hospitalizaciones, cirugías, dependencia de corticoides → acumulación de daño tisular



consecuencias anatómicas y funcionales irreversibles

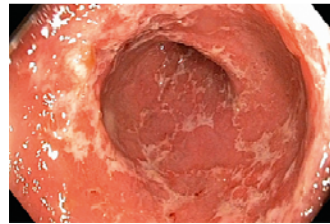


CURACIÓN MUCOSA (CM) ¡CURACIÓN MUCOSA PROFUNDA!

Curación mucosa profunda:

Resolución clínica (scores)

Parámetros de laboratorio normal



Definición de curación mucosa

- Endoscopía normal
- No fístulas
- ¿Curación transmural (imágenes)?
- ¿Curación histológica?

REMISIÓN CLÍNICA

alta correlación entre remisión clínica y curación mucosa (scores endoscópicos)

Modiglian, Gastroenterology 1990

Celliers, GUT 1994



REGUNTAS (.....)

Beneficios

Qué es curación mucosa (definición)

Con qué drogas logramos CM

Curación histológica

Imágenes

Biomarcadores

No todos los paciente lo logran

Cuando realizar Endoscopía para evidenciar CM ?

Remisión clínica sin curación mucosa

Remisión clínica, Endoscópica pero no histológica



REGUNTAS (.....)

Beneficios

¿Qué es curación mucosa (definición)

¿Con qué drogas logramos CM

¿Curación histológica

¿Imágenes

¿Biomarcadores

¿No todos los paciente lo logran

¿Cuándo realizar Endoscopia para evidenciar CM ?

¿Remisión clínica sin curación mucosa

¿Remisión clínica, Endoscópica pero no histológica



BENEFICIOS

Menor número de hospitalizaciones

ACCENT 1: semana 54: 0% (CM sem 10 y 54) vs 18% (CM sem 10 ó 54) vs 28% (no CM)

Rutgeerts, Gastrointest Endos 2006

Mejor respuesta clínica y menor número de recaídas

- ACCENT 1: CM presentaban menores recaídas clínicas que pacientes sin CM
- Seguimiento 69 meses (Crohn): 64% CM respuesta clínica sostenida vs 39% sin CM

D`Haers, Gastroenterology 2002

Schnitzler, Infl Bowel Dis 2009

Baert, Gastroenterology 2010

D`Haens, Lancet 2008

BENEFICIOS

Menor número de cirugías

Enfermedad de Crohn

- Cirugía abdominal: CM 14% vs 34% sin CM (5 años)
- A 5 años 11% (CM) requirieron cirugía vs 20% (sin CM) (CM al año)
- Predictor de cirugía: úlceras profundas (93 vs 23%)

Schnitzler, Infl Bowel Dis 2009

Froslic, Gastroenterology 2007

Carbonnel, Dig Dis Sci 1994

- Que grado de curación mucosa (completa vs parcial: 14 vs 14%)

BENEFICIOS

Menor número de cirugías

CUC

- A los 5 años: 2% colectomía CM vs 7% colectomía sin CM
- ACT 1 y 2: menor número de colectomías con CM (17 vs 10%)
- Score Mayo 0-1 vs 3 (al año): 5 vs 20% colectomía

Sandborn, Gastroenterology 2009

Froslie, Gastroenterology 2007

Colombel, Gastroenterology 2011

BENEFICIOS

Menor porcentaje de recaídas al suspender tratamiento

- STORI: (antiTNF) : 15% riesgo recaída luego de 1 año de tratamiento

Louis, Gastroenterology 2012

BENEFICIOS

Mejor respuesta en enfermedad de menor tiempo de evolución

EXTEND: Duración < 2 años vs >5 años (semana 12): CM 44 vs 21%

Rutgeerts, Gastroenterology 2012

Mayor curación mucosa profunda en estrategia TOP-DOWN vs STEP-UP

73 vs 30% (2 años)

Baert, Gastroenterology 2009

Disminuye riesgo de cáncer colorrectal

CUC con curación mucosa → igual riesgo que población general para CA

Rutter, Gut 2004

REGUNTAS (.....)

Beneficios

Qué es curación mucosa (definición)

Con qué drogas logramos CM

Curación histológica

Imágenes

Biomarcadores

No todos los paciente lo logran

Cuando realizar Endoscopia para evidenciar CM ?

Remisión clínica sin curación mucosa

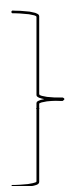
Remisión clínica, Endoscópica pero no histológica



DEFINICIÓN CURACIÓN MUCOSA ENDOSCÓPICA

ENFERMEDAD DE CROHN

- CDEIS



VALIDADOS

- SES - CD

- Rutgeerts score (NO VALIDADO)

Validades:

Complejos

Existen de cut off asociados a valores pronósticos

(CDEIS <5 - CDEIS < 3 - CDEIS <0)

(SES-CD <5 - SES-CD <0)

Index	Variables
Crohn's Disease Endoscopic Index of Severity ²¹	Superficial and deep ulceration, ulcerated and nonulcerated stenosis, surface area of ulcerated and diseased segments*
Simple Endoscopic Score for Crohn's Disease ²²	Ulcer size, ulcerated surface, affected surface, presence of narrowings
Rutgeerts score ²³	Aphthous ulcerations, inflammation, ulcers, nodules, narrowing

DEFINICIÓN CURACIÓN MUCOSA ENDOSCÓPICA

CUC

- Score de Mayo

- UCEIS

Score	Disease activity	Endoscopic features
0	Normal or inactive	None
1	Mild	Erythema, decreased vascular pattern, mild friability
2	Moderate	Marked erythema, absent vascular pattern, friability, erosions
3	Severe	Spontaneous bleeding, ulceration

Limitaciones: faltan de cut off asociados a valores pronósticos

Curación: 0 - 1 (friabilidad leve; no curación para FDA)

Score de mayor : 2-3 → mayor riesgo de colectomía

REGUNTAS (.....)

Beneficios

Qué es curación mucosa (definición)

Con qué drogas logramos CM

Curación histológica

Imágenes

Biomarcadores

No todos los paciente lo logran

Cuando realizar Endoscopia para evidenciar CM ?

Remisión clínica sin curación mucosa

Remisión clínica, Endoscópica pero no histológica



COLITIS ULCEROSA

MESALAZINA

ASCEND 1 y 2: CU leve-moderada, 4,8 gr vs 2,4 gr (6 semanas): CM 80 vs 68%

Hanauer, Can J Gastro 2007

Hanauer, Am J Gastro 2005

CORTICOIDES LOCALES

espuma vs enemas (4 semanas): CM 52 vs 54%

Gross, Alimen Pharm Ther 2006

COLITIS ULCEROSA

AZATIOPRINA

azatioprina vs mesalazina (6 meses): CM 53 vs 19%

Ardizzone, GUT 2006

INFLIXIMAB

ACT trials: 5 mg/kg vs placebo (8 semanas): CM 62 vs 33%

5 mg/kg vs placebo (54 semanas): CM 45 vs 18%

Rutgeerts, NEJM 2005

ADALIMUMAB

adalimumab vs placebo (54 semanas): CM 25 vs 15%

Reimisch, GUT 2011

Sandborn, Gastroenterology 2011

ENFERMEDAD DE CROHN

CORTICOIDES

Luego de 7 semanas de tratamiento (92% en remisión clínica): CM 13%

Modigliani, Gastroenterology 1990

AZATIOPRINA

azatioprina vs budesonide (vía oral)(54 semanas) CM 83 vs 25%

Mantzaris, Infl Bowel Dis 2009

ENFERMEDAD DE CROHN

INFLIXIMAB

ACCENT 1: a 54 semanas: CM 44%

SONIC: a 26 semanas (+ azatioprina): CM 43%

Rutgeerts, Gastrointest Endos 2006

Colombel, NEJM 2010

ADALIMUMAB

EXTEND: adalimumab vs placebo (54 semanas): CM 24 vs 0%

Rutgeerts, Gastroenterology 2012

ENFERMEDAD DE CROHN (PEDIATRÍA)

N: 33 ptes, Enf. de Crohn

- Adalimumab o Infliximab (10-12 meses post inicio)

- **Infliximab**: respuesta clínica 84%
curación mucosa 22%
respuesta endoscópica 44%

- **Adalimumab**: respuesta clínica 92.3%
curación mucosa 25%
respuesta endoscópica 50%

Nobile, Eur J Gastroenterol Hepatol 2014

ENFERMEDAD DE CROHN (PEDIATRÍA)

NUTRICIÓN ENTERAL EXCLUSIVA

fórmula polimérica vs corticoides: CM 74 vs 33%

Borelli, Clin Gastro Hepato 2006

COLITIS ULCEROSA

Therapy	Definition of mucosal healing	Rate of mucosal healing (%)	Time Endpoint
Corticosteroids	Baron score 0/1	12 – 38%	2–12 weeks[51–53]
5-ASA	Mayo Endoscopy subscore 0/1, Modified UC-DAI	19–88	6–12 weeks[43–49,54]
6-mercaptopurine	Baron Index of 0/1	53	6 months[54]
Infliximab	Mayo Endoscopy subscore 0/1	46–62	2–12.5 months[20]
Adalimumab	Mayo Endoscopy subscore 0/1	25–47	2–12 months[55,57]
Certolizumab	Mayo Endoscopy subscore 0/1	42–45	1.5–12.5 months[56,58]
Golimumab	Mayo Endoscopic subscore 0/1	52–56	12 months[59]

COLITIS ULCEROSA

Table 3. Rates of Endoscopic Mucosal Healing in Clinical Trials for UC

	Drug	Disease Severity	Mucosal Healing Rates
Wornat et al ⁵⁶	MMX mesalamine 4.8 vs. 2.4 g/d vs. PBO	Mild-Moderate	32% vs. 32% vs. 16% at week 8
Wornat et al ⁵⁷	MMX mesalamine 4.8 g/d	Moderate-Severe	42% at week 8 of OLE
Wornat et al ⁶⁰	Delayed-release mesalamine 4.8 vs. 2.4 g/d	Mild-Moderate	Mild: 79% vs. 80% at week 3 84% vs. 88% at week 6 Moderate: 65% vs. 58% at week 3 80% vs. 68% at week 6
Wornat et al ⁶¹	AZA vs. 5-ASA	CS-dependent	53% vs. 19% at 6 months
Wornat et al ⁶²	IFX (5 vs. 10 mg/kg) vs. PBO	Moderate-Severe	61% vs. 60% vs. 32% at week 8 48% vs. 53% vs. 27% at week 30 45% vs. 47% vs. 18% at week 54
Wornat et al ^{63,64}	ULTRA 1: ADA (160/80 vs. 80/40) vs. PBO ULTRA 2: ADA (160/80) vs. PBO	Moderate-Severe	ULTRA 1: 47% vs. 38% vs. 42% at week 8 ULTRA 2: 41% vs. 31% at week 8 25% vs. 15% at week 52

ASA indicates 5-aminosalicylic acid; ADA, adalimumab; AZA, azathioprine; CS, corticosteroids; IFX, infliximab; MMX, Multi Matrix System; OLE, label extension; PBO, placebo; UC, ulcerative colitis.

ENFERMEDAD DE CROHN

Therapy	Definition of mucosal healing	Rate of mucosal healing (%)	Time Endpoint
Corticosteroids	Endoscopists' assessment	29%	3-7 weeks [13]
Azathioprine	CDEIS	36-58	12-42 months [30,31]
Methotrexate	Disappearance of mucosal ulceration	11	24 months (median) [35]
Infliximab	Disappearance of mucosal ulcerations	45-50	6.7-12.5 months [36,37]
Infliximab+azathioprine	Disappearance of mucosal ulcerations, SES-CD	44-73	6-24 months [32,38]
Adalimumab	CDEIS	24	12 months [39]
Ustekinumab pegol	Disappearance of mucosal ulceration	8	12.5 months [40]
Ustekinumab	Decrease in SES-CD >70%	42	14.1 months (mean) [41]

ENFERMEDAD DE CROHN

Table 2. Rates of Endoscopic Mucosal Healing in Clinical Trials for CD

Study	Drug	Disease Severity	Mucosal Healing Rates
Stenzel et al ³²	AZA vs. budesonide	CS-dependent	83% vs. 24% at 1y
Down vs. step-up ²⁸	IFX/AZA vs. CS ± AZA ± IFX	Moderate-Severe	73% vs. 30% at 2y
ENT I ²⁷	IFX (5 vs. 10 mg/kg) vs. PBO	Moderate-Severe	31% (combined IFX) vs. 0% at week 10
IC ²⁹	IFX/AZA vs. IFX vs. AZA	Moderate-Severe	46% vs. 53% vs. 7% at week 54
END ³⁰	ADA vs. PBO	Moderate-Severe	44% vs. 30% vs. 17% at week 26
			27% vs. 13% at week 12
			24% vs. 0% at week 52
IC ³¹	CZP	Moderate-Severe	12% at week 10
			19% at week 54

ADA indicates adalimumab; AZA, azathioprine; CD, Crohn's disease; CS, corticosteroids; CZP, certolizumab pegol; IFX, infliximab; PBO, placebo.

REGUNTAS (.....)

Beneficios

¿Qué es curación mucosa (definición)

¿Con qué drogas logramos CM

Curación histológica

Imágenes

Biomarcadores

¿No todos los paciente lo logran

¿Cuándo realizar Endoscopia para evidenciar CM ?

Remisión clínica sin curación mucosa

Remisión clínica, Endoscópica pero no histológica



REMISIÓN HISTOLÓGICA

OBJETIVO HISTOLÓGICO

- ausencia de neutrófilos
- ausencia de plasmocitosis basal y reducir células plasmáticas en lámina propia
- disminuir número de eosinófilos en lámina propia

No hay scores validados

Persistencia de inflamación microscópica en CUC quiescente (16-100%) y en Enfermedad de Crohn (25-37%)

Mayor riesgo de recaída → persistencia de plasmocitosis basal

Bryant, J Crohn's Colitis 2014

REMISIÓN HISTOLÓGICA

CUC con persistencia de infiltrado inflamatorio agudo, abscesos crípticos, depleción mucípara, 2-3 posibilidades de recaída clínica al año

CUC, persistencia de plasmocitosis basal aumenta el riesgo de recaída clínica al año

Pocos datos en Enfermedad de Crohn

Riley, GUT 1991

Bitton. Gastroenterology 2001

¿ Modificar el tratamiento?

REGUNTAS (.....)

Beneficios

¿Qué es curación mucosa (definición)

¿Con qué drogas logramos CM

¿Curación histológica

Imágenes

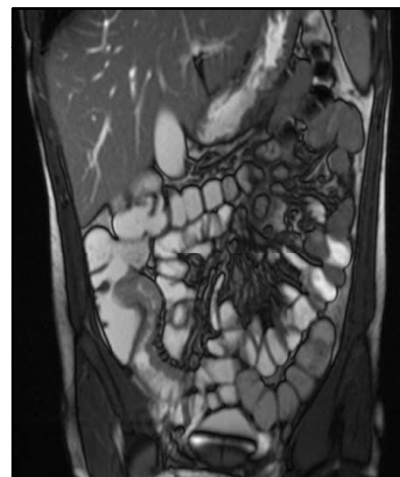
¿Biomarcadores

¿No todos los paciente lo logran

¿Cuándo realizar Endoscopia para evidenciar CM ?

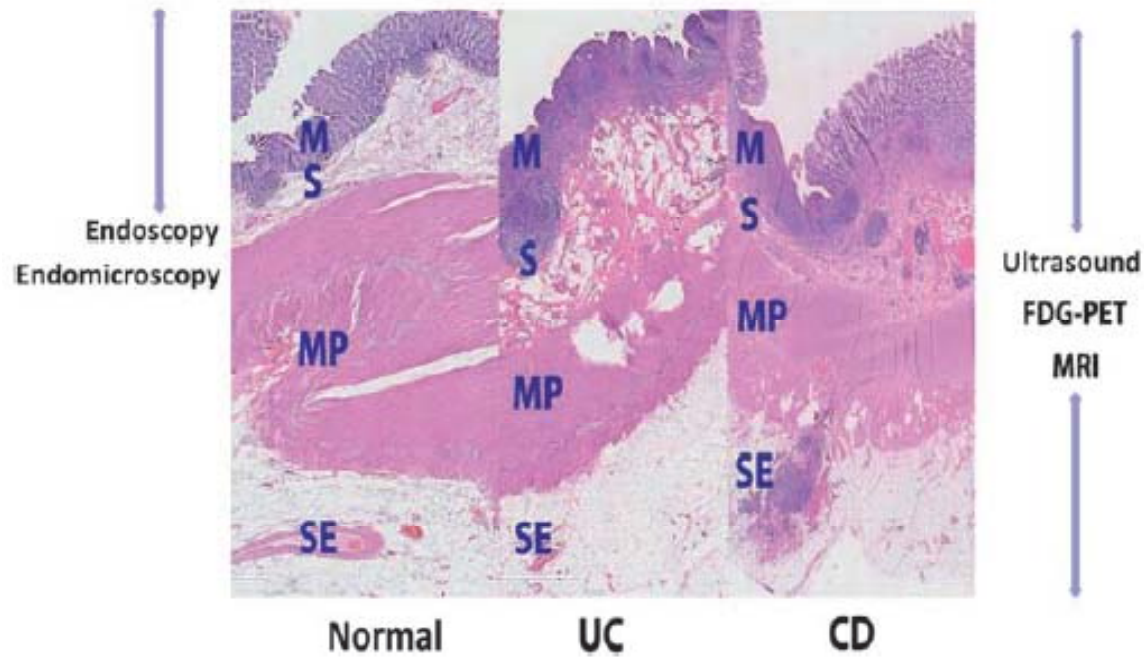
¿Remisión clínica sin curación mucosa

¿Remisión clínica, Endoscópica pero no histológica



IMÁGENES

Enf. de Crohn compromiso transmural, actividad mucosa puede ser insuficiente



IMÁGENES

Otras modalidades: estudio por IMÁGENES

EnteroRMN: sensibilidad 93%

especificidad 90%

permite evaluar extensión y severidad de EC luminal

existen índices de actividad → buena correlación con CDEIS

Rimola, Gut 2009

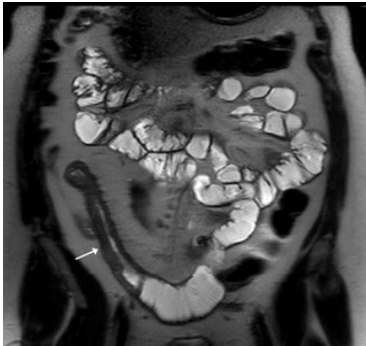
Rimola, Abdom Imaging 2010

Ordás, Gastroenterology 2010

IMÁGENES

EnteroTC

Ecografía



IMÁGENES

Mucosal lesions should be considered as a standard for assessment of disease evolution and therapeutic efficacy, until the superiority of other measures of structural damage is shown

Transmural healing in CD is a matter of growing interest, as the disease is not purely mucosal. However reliable definitions of transmural healing are not yet available.

Many imaging techniques were validated for disease diagnosis and for detection of disease activity [magnetic resonance (MRI) or CT scanner entero-graphy/-clysis, bowel ultrasound (US), scintigraphy, positron emission tomography (PET)-CT, single-photon emission computed tomography (SPECT)], but none of these techniques was validated for definition of transmural healing

Non irradiating techniques should be preferred, especially in young patients

REGUNTAS (.....)

Beneficios

¿Qué es curación mucosa (definición)

¿Con qué drogas logramos CM

¿Curación histológica

¿Imágenes

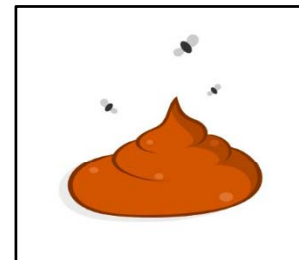
Biomarcadores

¿No todos los paciente lo logran

¿Cuándo realizar Endoscopia para evidenciar CM ?

¿Remisión clínica sin curación mucosa

¿Remisión clínica, Endoscópica pero no histológica



BIOMARCADORES

CALPROTECTINA

- Valor de corte 200 $\mu\text{g}/\text{gr}$: sensibilidad 70% y especificidad 92% en predecir enfermedad endoscópicamente activa (Enf de Crohn)
- Curación mucosa: Valor de corte 250 $\mu\text{g}/\text{gr}$: sensibilidad 82%, especificidad 53%; PCR < 5, especificidad 72% (Enf de Crohn)
- Enf de Crohn con descenso de calprotectina 1173 a 130 $\mu\text{g}/\text{gr}$ luego de 3 meses → buena correlación con descenso de CDEIS

Molander, Infl Bowel Dis 2012

Louis, Gut 2008

Sipponen, Aliment Pharmacol Ther 2008

BIOMARCADORES

Calprotectin and other stool markers significantly correlate with endoscopic scores of activity and may become in the near future an alternative or surrogate marker of mucosal healing, at least for Crohn's colitis and ulcerative colitis.

BIOMARCADORES

PROTEINA C REACTIVA

In Crohn's disease, CRP may be a weak surrogate marker of mucosal healing.

In extensive ulcerative colitis, a significant correlation between endoscopic disease activity and CRP values was shown.

At this moment there is no evidence that measuring high sensitivity CRP yields better results than conventional CRP in IBD patients, included in the prediction of mucosal healing.

REGUNTAS (.....)

Beneficios

Qué es curación mucosa (definición)

Con qué drogas logramos CM

Curación histológica

Imágenes

Biomarcadores

No todos los paciente lo logran

Cuando realizar Endoscopia para evidenciar CM

Remisión clínica sin curación mucosa

Remisión clínica, endoscópica pero no histológica



CONCLUSIONES

Es posible la curación mucosa

Mejor pronóstico a largo plazo

Tenemos medios para lograrlo

¿Modificar la historia natural de la enfermedad?

Incógnitas: curación histológica

biomarcadores

a qué pacientes controlar CM (actividad inicial leve?)

escalar en el tratamiento (efectos adversos?)

CONCLUSIONES

Trabajo multidisciplinario

Y.....



MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN