



## PAPEL ACTUAL DE LA GRANULOCITOAFÉRESIS EN LA COLITIS ULCEROSA .

Pilar Martínez Montiel

Hospital 12 de Octubre. Madrid

La colitis ulcerosa (CU) es la forma más común de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) <sup>(1)</sup>. Se caracteriza por ser un proceso inflamatorio crónico de la mucosa del colon y recto, que afecta una población joven y que precisara un tratamiento a largo plazo. Al ser una patología de etiología desconocida en el momento actual no existe una terapia curativa. En las dos últimas décadas se han producido grandes avances en el conocimiento de la inmunopatogenénesis de la EII y se han desarrollado terapias dirigidas a bloquear selectivamente la respuesta inmune en puntos específicos (citoquinas, moléculas de adhesión, etc.). Estos avances han ampliado de forma importante el arsenal terapéutico para el control de la EII. Sin embargo, la situación actual dista mucho de ser ideal ya que, a pesar de disponer de inmunosupresores no selectivos (5-ASA y esteroides), inmunomoduladores (azatioprina, 6-mercaptopurina), inhibidores calcineurínicos (ciclosporina, takrolimus) y terapias biológicas (anti-TNF alfa, etc.) alrededor del 20% de los pacientes con CU requieren tratamiento quirúrgico <sup>(2)</sup>. Tampoco pueden ignorarse los efectos secundarios del tratamiento actuales.

En los últimos años, se ha introducido una variante de las técnicas de aféresis en el tratamiento de la EII. Se trata de la aféresis leucocitaria que consiste en la extracción de leucocitos del torrente circulatorio mediante el paso de la sangre a través de un sistema extracorpóreo, modulando así la respuesta inmune. La granulocitoaféresis (GCAP) es una aféresis selectiva de granulocitos/monocitos y de una mínima fracción de linfocitos. Esta granulocitoaféresis se obtiene por el paso de la sangre a través de una columna que contiene gránulos de diacetato de celulosa (ADACOLUMN<sup>®</sup>), el flujo utilizado es de 30 ml/minuto, el procedimiento dura una hora y el volumen de sangre procesado es de 1800 ml. Aunque no se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la GCAP, podemos señalar que se trata de un tratamiento inmunomodulador tras el cual, junto con la disminución del número de granulocitos/monocitos activados en sangre periférica, se produce una disminución de citoquinas proinflamatorias (TNF $\alpha$ , IL $\beta$ , IL23, etc...) aumento de citoquinas antiinflamatorias (IL-1ra, sTNFR1, RII) y aumento de los linfocitos T reguladores CD4, CD25 <sup>(3)</sup>.

Sin embargo, en el momento actual la GCAP a pesar de ser un tratamiento aprobado en diferentes países y

ser utilizado por los especialistas en EII, carece de un lugar concreto dentro del algoritmo terapéutico de la CU.

En los últimos años se han publicado tres estudios revisando la utilidad de la GMACP en el tratamiento de la CU <sup>(4, 5, 6)</sup> de ellos más homogéneo y con mayor calidad metodológica es el de Thanasraj <sup>(5)</sup> concluyendo finalmente que GCAP parece eficaz en inducir de la remisión en pacientes "naïve" y corticodependientes, tiene un efecto ahorrador de esteroides y menos efectos secundarios que las terapias estándar. Además la GCAP ha demostrado que es capaz de inducir la curación mucosa <sup>(7)</sup>.

En nuestro centro, utilizamos la GCAP siguiendo las guías de GETECCU, en pacientes con vasculitis leucocitoclastica asociada a CU y en aquellos pacientes que rehúsan el tratamiento inmunomodulador. Utilizamos régimen intensivo de 10 sesiones sobre todo en pacientes con más actividad si las vías lo permiten. Excepcionalmente tenemos pacientes en mantenimiento con una aféresis mensual. Nuestras sesiones son de 1 hora.

Realizamos un estudio retrospectivo con un seguimiento de un año en 25 pacientes con CU controlados en nuestra unidad. 16 pacientes padecían una CU extensa y 9 CU izquierda, 14 eran varones y la mediana de edad fue de 35 años (IQR 29-45). El motivo de la GCAP fue resistencia a esteroides en el 24%, corticodependencia en el 60% y contraindicación relativa a esteroides en el 16%. El 80% de los pacientes presenta respuesta clínica, al año el 40% se encontraba en remisión, el 30% requirió tratamiento biológico, el 20% requirió nuevas sesiones de GACP y el 10% se encontraba con esteroides <sup>(8)</sup>. Estos resultados son similares a otros estudios realizados en nuestro medio <sup>(9)</sup>.

Perfil de seguridad de la GACP es excelente con escasos efectos secundarios. Presenta como gran inconveniente el acceso vascular periférico necesario para el procedimiento y como grandes ventajas que no condiciona el uso de otros tratamientos, no se prevé pérdida de eficacia o dependencia del mismo

En el momento actual tenemos importantes dudas que resolver:

**1º** ¿Estamos utilizando la aféresis en el paciente más idóneo? En función de los datos publicados en la literatura los pacientes que mejor responden a la granulocitoaféresis son aquellos con el primer brote de CU, sin esteroides previos, corticodependientes, con una enfermedad de corta evolución y sin úlceras profundas en la examen endoscópico <sup>(10)</sup>. Sin embargo nosotros excepcionalmente utilizamos la GCPA como tratamiento de primera línea en estos pacientes y por lo tanto los resultados que obtenemos son peores.

**2º** ¿Los pacientes están recibiendo la misma dosis con la pauta estándar de GCPA (30ml/min), independientemente de sus características antropométricas? y si fuera necesario ajustar a peso la granulocitoaféresis ¿las vías pueden tolerar sesiones más intensivas?

En el simposio realizado en Barcelona en el año 2010 el doctor Pérez como nefrólogo con amplia experiencia en las técnicas de aféresis (diálisis) analiza este problema y plantea que con la técnica estándar de aféresis (30 ml/minuto/60' de duración) estamos tratando una parte del Volumen Sanguíneo Circulante (VSC) que representa un 30% aproximadamente, pero este puede cambiar en función de las características antropométricas de cada paciente. No obstante el aumentar el volumen de sangre tratado solo puede hacerse o bien aumentando el flujo de la bomba de sangre (>30 ml/min) y esto sería difícil con un vía periférica y requeriría una vía central con las posibles complicaciones añadidas que esto comporta o bien aumentar la duración de la sesión de aféresis (> 60 minutos) este parece el camino más indicado, ajustando mediante tablas la duración de la sesión a las características antropométricas del paciente. <sup>(11)</sup>. Existen estudios que demuestran mayor eficacia de la GCAP cuando esta se ajusta al peso del paciente <sup>(12)</sup> Sin embargo nuestra experiencia prolongando la duración de la técnica a 90' no ha sido fácil, quizá hay que formar al personal encargado de la aféresis.

**3º** La EII no tiene curación en el momento actual y existen pautas establecidas de mantenimiento con otras terapias ¿Por qué no en la aféresis? ¿Cuál sería la pauta idónea?

El trabajo de Limberg et al muestra que la GCAP es capaz de inducir la remisión en aquellos pacientes que han respondido previamente a esta terapia <sup>(13)</sup> y existen estudios que demuestran que es capaz de mantener la remisión en pacientes corticodependientes con la pauta de una GCAP mensual <sup>(14)</sup>. Sería interesante encontrar factores de riesgo para evitar las recaídas, como la calprotectina fecal y aplicar el tratamiento precozmente.

El futuro queda determinado por la realización de estudios controlados y randomizados que puedan dar respuesta a estas preguntas.

3. Hanai H, Takeda Y, Eberhadson M, Grubert R, Saniabadi A.R., Winqvist O and Loeffberg R. The mode of actions of the adacolum therapeutic leucocytapheresis in patients with inflammatory bowel disease: a concise review. *Clin Exp Immunol* 2011; 163:50-8.
4. Habermal B, Sauerland S, Clinical effectiveness of selective granulocyte, monocyte adsorptive apheresis with the Adacolum device in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 1421-8.
5. Thanaraj S, Hamlim PJ and Ford AC. Systematic review: granulocyte/monocyte adsorptive apheresis for ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1297-1306.
6. Zhu M, Xu X, Nie F, Tong J, Xiao S, Ran Z. The efficacy and safety of selective leukocytapheresis in the treatment of ulcerative colitis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis* 2011. DOI 10.1007/s00384-011-1193-9.
7. Yamamoto T, Umenage S, Matsumoto K. Mucosal healing in patients with ulcerative colitis during a course of selective leukocytapheresis therapy: a prospective cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16: 1905-11.
8. Gómez GJ, Ballesteros L, Martínez P, Casis B. Apheresis efficacy in ulcerative colitis. *J Crohn and Colitis*. 2011; 5: S139.
9. Cbrida JL, Domènech E, Ibarгойen N, Hernández V, Clofent J, Ginard D, Guiterrez-Ibarzuela I, Hinojosa H. Leukocytapheresis for steroid-dependent ulcerative colitis in clinical practice: result of a nationwide Spanish registry. *J Gastroenterol* 2011. DOI 10.1007/s00535-011-0499-2.
10. Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Long-term clinical impact of early introduction of granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in new onset, moderately active, extensive ulcerative colitis. *J Crohn and Colitis* (2012) (in press).
11. Perez PJ. Hacia la optimización del tratamiento: dosis y duración. *Adacolum un ulcerative colitis: east metes west*. Barcelona, 26 de octubre de 2010.
12. Yosimura N, Tadami T, Kawaguchi T, Sako M, Yoshimoto H, Yamaka T, Takazoe M. Processed blood volumen impacts clinical efficacy in patients with ulcerative colitis undergoing adsorptive depletion of myeloid lineage leucocytes. *J Gastroenterol* 2012; 47:49-55.
13. Limdberg A, Eberhadson M, Karlsson M, Karlén P. Long-term follow-up with granulocyte and monocyte apheresis re-treatment in patients with chronically active inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterology* 2010;10:73.
14. Fukunaga K. Aprospective randomized double blind sham controlled trial to assess the efficacy of monthly granulocyte/monocyte adsorption apheresis as maintenance therapy for patients with steroid refractory ulcerative colitis. Presented at EUGW 2010.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ahuja V, Tandon RK. Inflammatory bowel disease in the Asia-Pacific area: a comparison with developed countries and regional differences. *J Dig Dis* 2010; 11:134-47.
2. Aratari A, Papi C, Clemente V, et al. Colectomy rate in acute severe ulcerative colitis in the infliximab era. *Dig Liver Dis* 2008; 40:821-6.