

REVISIÓN: LEUCOCITOAFERESIS

Santos Pereira Bueno

Servicio de aparato Digestivo
Hospital Xeral-Cés.Vigo

Introducción

La Colitis Ulcerosa es una enfermedad inflamatoria intestinal de etiología desconocida que se manifiesta por la infiltración de la mucosa colónica con gran cantidad de leucocitos. Estos leucocitos activados y con incremento de su vida media, se trasladan desde la sangre periférica e infiltran la mucosa intestinal anclándose a las moléculas de adhesión que se expresan en las células endoteliales. Los granulocitos constituyen la mayor fuente de células infiltrativas y son una gran fuente de citoquinas proinflamatorias en particular TNF, IL-6, IL-8 e IL-1beta. Los monocitos periféricos y los macrófagos intestinales también producen grandes cantidades de mediadores inflamatorios como proteasas y radicales libres de oxígeno implicados en el daño celular(1).

El tratamiento de la enfermedad leve o moderada consiste en una combinación de 5ASA oral y/o tópico con esteroides, también tópico, si es necesario. En casos de mayor severidad clínica se asocia esteroide oral. En los brotes agudos el uso de esteroides intravenosos consigue una remisión del 60% de los pacientes. El fracaso de esta pauta implica la necesidad de colectomía o el uso de ciclosporina IV y más recientemente medicación anti-TNF (Infliximab). La eliminación de los leucocitos activados circulantes parece una opción en el manejo de los pacientes con colitis ulcerosa activa.

La aféresis(2) ha sido usada en el tratamiento de varias enfermedades autoinmunes como miastenia gravis, psoriasis, artritis reumatoide o lupus eritematoso sistémico. Desde 1980 se han usado diferentes procedimientos de aféresis (Linfoplasmaféresis) basados en procesos de centrifugación que requerían extracciones de gran cantidad de plasma así como leucocitos a un coste económico muy elevado. Mejoras en las técnicas de centrifugado para delimitar el tipo de célula a eliminar condujeron al uso de leucoaféresis y más tarde a linfaféresis con el que se pretendía reducir el número de células mononucleares. Estos procedimientos se habían ensayado en pequeños grupos de enfermedad de Crohn que habían fracasado con la terapia convencional. A finales de la década de 1980 se sustituye la centrifugación por los filtros de absorción que eliminan cuatro veces más leucocitos que el procedimiento previo(3). Aunque con esta técnica se eliminan grandes cantidades de granulocitos, su cifra en sangre periférica no disminuye significativamente por la aparición de nuevos granulocitos desde depósitos marginales. Estos nuevos granulocitos son células inmaduras y por lo tanto no son inflamatorias. Además la aféresis debe activar otros mecanismos antiinflamatorios como la disminución de la expresión de moléculas de adhesión y el aumento de la liberación de la fracción soluble de los receptores RI y RII del TNF. Estos receptores son liberados desde los leucocitos activados y su misión es neutralizar el TNF (4). En los últimos años ha sido usada para tratar pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en Japón y posteriormente en todo el mundo. En España las indicaciones aprobadas para su uso son: colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, artritis reumatoide, enfermedad de Behçet ocular y LES.

Actualmente existen dos filtros en el mercado: Celsorba y Adacolumn. La diferencia entre los dos sistemas radica en la composición y estructura de la columna de filtración.

El Adacolumn es un dispositivo extracorpóreo relleno de acetato de celulosa que absorbe selectivamente el 65% de granulocitos, 55% de monocitos y 2% de linfocitos. También absorbe IgG e inmunocomplejos(5). No hay modificaciones en la cifra de hematíes ni plaquetas. El procedimiento consiste en un flujo venoso desde la vena antecubital del brazo a 30 ml/min que pasa por el filtro adsorbtivo y se reinfunde al organismo por la vena antecubital del otro brazo.

Es necesario el uso de anticoagulante durante todo el proceso. El protocolo estándar dura 60 minutos por sesión y se utilizan 5 sesiones a razón de una sesión por semana aunque hay pautas que utilizan 10 sesiones en cinco semanas o sesiones de 90 minutos semanales.

No se han descrito efectos indeseables importantes y casi todos los pacientes de las series publicadas han completado el tratamiento. Entre los efectos adversos más frecuentes están la cefalea, náuseas, fiebre, sofocos y vértigo. No se han descrito infecciones oportunistas.

Resultados Clínicos

La eficacia clínica de la granulocitoaféresis ha sido probada en un estudio multicéntrico japonés en el que 120 pacientes con Colitis Ulcerosa se dividen en dos grupos, uno de ellos con tratamiento convencional y el otro con leucoaféresis. La eficacia clínica se confirma en el 58% de los tratados con aféresis frente al 44% en el grupo de tratamiento estándar. Los efectos adversos aparecen en 8% del primer grupo frente a 43% en grupo de tratamiento farmacológico. En otro estudio multicéntrico prospectivo en Japón (6) se tratan 53 pacientes con Colitis Ulcerosa activa refractarios al tratamiento convencional. Los pacientes recibieron pauta de 5 sesiones de aféresis durante 5 semanas en combinación con prednisolona a dosis de 24,4 mg. A la semana 7 el 58,5% de los pacientes estaban en remisión o mejoría y la dosis de prednisolona se había reducido a 14,2 mg.

Un grupo de 44 pacientes con Colitis Ulcerosa córtico-dependiente o córtico-refractaria(7) han sido tratados con 5 sesiones de aféresis durante 4 semanas. De todos ellos, el 55% obtuvo remisión, el 20% mostró respuesta clínica y el 25% no tuvo cambios. Solamente el 20% de los pacientes córtico-refractarios severos mostraron remisión frente al 70% de los córtico-refractarios moderados. En el 90% de los pacientes córtico-dependientes se pudo bajar la dosis. En el seguimiento a largo plazo, el 61% de los pacientes que habían entrado en remisión o mejoría clínica se mantenían en esa situación mientras que el 39% habían recidivado.

En nuestro país, el grupo GETECCU(8) publicó en 2004 un estudio prospectivo, multicéntrico y abierto con 26 pacientes (14 colitis ulcerosa y 12 enfermedad de Crohn) córtico-dependientes. Todos los pacientes fueron tratados al comienzo con 60 mg/día de prednisona. Después de una semana se inicia programa de aféresis con 5 sesiones y se reducen los esteroides semanalmente si había respuesta clínica. Los pacientes fueron seguidos durante al menos 6 meses o hasta la recidiva de la enfermedad. La remisión se consiguió en el 62% y 70% de los pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn respectivamente. Durante el seguimiento de 12,6 meses, 6 de 8 pacientes con colitis ulcerosa mostraban remisión frente a 1 paciente con enfermedad de Crohn.

Se han empleado pautas más agresivas para lograr tasas más altas de remisión o mejoría, así Hanai et al (9) publican en 2003 un trabajo sobre 31 paciente con colitis ulcerosa córtico-refractaria activa y 8 pacientes no tratados con esteroides (naïve). El protocolo del estudio consistía en 11 sesiones de aféresis durante 11 semanas. A la semana 12, el 81% de los pacientes refractarios y el 88% de los naïve permanecían en remisión. A los 12 meses 26 de 33 pacientes mantenían la remisión. Los mismos autores(10) publican un estudio randomizado y controlado de 69 pacientes con colitis ulcerosa córtico-dependiente divididos en dos grupos; 46 pacientes tratados con 11 sesiones de aféresis durante 10 semanas más prednisolona y otro grupo de 23 pacientes tratados con 30 mg/día de prednisolona. El esteroide se reducía o retiraba en los dos grupos en función de la respuesta clínica. A la semana 12, el 83% de los pacientes en el grupo de aféresis y el 65% en el grupo de prednisolona estaban en remisión. Los autores concluyen que la aféresis parece ser efectiva como terapia adjunta en los pacientes con colitis ulcerosa moderada o severa.

Suzuki et al (11) tratan 20 pacientes con colitis ulcerosa activa sin corticoides previos (naïve) con una pauta de 6-10 sesiones (dos sesiones por semana) logrando la remisión en el 85% y manteniendo la misma, durante ocho meses, el 60% de los pacientes.

Yamamoto et al (12) tratan 30 pacientes con colitis ulcerosa distal leve-moderada sin corticoides y con pauta de aféresis estándar. Obtienen remisión clínica el 70%, respuesta clínica el 17% y no respuesta en el 13%.

Kruis et al (13) publican en 2005 un estudio multicéntrico abierto europeo de 39 pacientes con colitis ulcerosa activa a pesar de tratamiento esteroideo continuo. Después de 5 sesiones de aféresis, la evaluación a la semana 6 mostró remisión clínica en 37% y remisión endoscópica en el 28,6%. En todos los pacientes aumentó significativamente el valor de IBDQ.

Un estudio prospectivo italiano (14) trata 14 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal córtico-refractaria (8 colitis ulcerosa y 6 enfermedad de Crohn) con 5 sesiones en 5 semanas y retirada gradual de los esteroides hasta la semana 6 (1 semana después de la última aféresis). Al final del procedimiento el 93% de los pacientes mostraban remisión clínica que se ha mantenido en los 6 meses siguientes. A los 9 meses la remisión era del 60% y al año el 23% se mantenían en remisión.

Ljung et al (15) han comunicado los resultados de los primeros 100 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con aféresis en los países escandinavos. El estudio incluye 52 colitis ulcerosa, 44 enfermedad de Crohn y 4 colitis indeterminada. En 97 pacientes la indicación de la aféresis ha sido la córticodependencia o resistencia. La remisión clínica se ha conseguido en 48% de las colitis ulcerosa y 41% de la enfermedad de Crohn, con una respuesta clínica adicional del 27 y 23% respectivamente. La retirada total de esteroides se alcanzó en el 50% de los pacientes. No se han observado efectos adversos.

A pesar de las dificultades metodológicas, la aféresis también ha sido evaluada en edad pediátrica. Tomomasa et al (16) revisan de forma retrospectiva 12 pacientes córtico-refractarios tratados con aféresis semanales durante 5-10 semanas. Ocho pacientes mejoraron sus síntomas clínicos después de dos sesiones y en todos ellos se redujo la dosis de esteroide en el 50%.

Sands et al (17) publicaron un estudio no controlado y multicéntrico evaluando la eficacia y seguridad de la aféresis en el tratamiento de pacientes con colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn moderada-severa intolerantes o refractarios al tratamiento convencional. 15 pacientes en cada grupo recibieron sesiones semanales de aféresis durante cinco semanas. En la semana 7 habían alcanzado la remisión 5 pacientes en el grupo de colitis ulcerosa y 6 en la enfermedad de Crohn. No se detectaron efectos adversos significativos.

Una pregunta interesante es conocer cuáles son los predictores de respuesta clínica. Suzuki et al (18) intentaron contestarla estudiando retrospectivamente 28 pacientes con colitis ulcerosa que habían sido tratados con 10 sesiones de Adacolumn durante 5 semanas (2 sesiones por semana). Siete días después de la última sesión 20 pacientes estaban en remisión incluyendo 8 pacientes con su primer episodio de enfermedad. La conclusión de este estudio apunta a que son factores predictivos positivos el primer episodio de la enfermedad y la corta duración de la misma.

Un ensayo similar sobre los predictores de remisión clínica en colitis ulcerosa ha sido presentado recientemente en el congreso de ECCO. Los autores (22) analizaban 21 pacientes córticodependientes o resistentes tratados con sesiones de aféresis semanal durante 5 semanas. Trece pacientes lograron remisión clínica y en el análisis de los mismos, el único factor de remisión era un valor alto de la VSG al inicio.

Comentarios Finales

Todos estos datos demuestran que la leucocitoaféresis tiene un efecto beneficioso en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal con muy pocos efectos adversos. Sin embargo, los estudios publicados hasta ahora son con muy pocos pacientes y la mayoría no controlados por lo que los resultados sobre la eficacia no son concluyentes. No está tampoco definido el esquema de tratamiento, la duración del mismo ni la frecuencia y duración de las sesiones. Parece que se logran efectos más rápidos con dos sesiones semanales o con una sesión semanal de 90 minutos en vez de los 60 minutos estándar. Son necesarios documentos o trabajos de consenso para un uso racional y razonable de esta terapia no farmacológica (19, 20). La eficacia apunta a que su uso se focaliza en la enfermedad leve-moderada, donde se ha confirmado que es un tratamiento coste-efectivo(21), pero no hay resultados definitivos en los pacientes dependientes o refractarios a esteroides. Si a todo esto añadimos las diferentes definiciones que se emplean para la córticodependencia y córticorefractariedad, las conclusiones no pueden ser determinantes.

La propia aplicación del método también tiene unas limitaciones en cuanto al acceso venoso, principalmente en Pediatría y en los pacientes obesos o con gran fragilidad vascular. El tener que recurrir a vías centrales probablemente incrementa la morbilidad de una forma poco justificable.

La aparición de la terapia con fármacos biológicos (anti-TNF) ha supuesto un gran cambio en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. El efecto de estimular la apoptosis celular de algunos de ellos es similar, en cuanto a los resultados, a la eliminación de los leucocitos activados por la columna de Adacolumn. Queda abierto un excelente campo de estudio en este sentido.

Bibliografía

- Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Safety and clinical efficacy of granulocyte and monocyte adsorptive apheresis therapy for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2006;12(4):520-5.
- Sawada K. Leukocytapheresis as an adjunct to conventional medication for inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2003;46(10 Suppl):S66-77.
- Pineda AA. Developments in the apheresis procedure for the treatment of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12 Suppl 1:S10-4.
- Hanai H, Watanabe F, Yamada M, Sato Y, Takeuchi K, Iida T, et al. Correlation of serum soluble TNF-alpha receptors I and II levels with disease activity in patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2004;99(8):1532-8.
- Saniabadi AR, Hanai H, Takeuchi K, Umemura K, Nakashima M, Adachi T, et al. Adacolumn, an adsorptive carrier based granulocyte and monocyte apheresis device for the treatment of inflammatory and refractory diseases associated with leukocytes. *Ther Apher Dial* 2003;7(1):48-59.
- Shimoyama T, Sawada K, Hiwatashi N, Sawada T, Matsueda K, Munakata A, et al. Safety and efficacy of granulocyte and monocyte adsorption apheresis in patients with active ulcerative colitis: a multicenter study. *J Clin Apher* 2001;16(1):1-9.
- Naganuma M, Funakoshi S, Sakuraba A, Takagi H, Inoue N, Ogata H, et al. Granulocytapheresis is useful as an alternative therapy in patients with steroid-refractory or -dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(3):251-7.
- Domenech E, Hinojosa J, Esteve-Comas M, Gomollon F, Herrera JM, Bastida G, et al. Granulocyteapheresis in steroid-dependent inflammatory bowel disease: a prospective, open, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(11-12):1347-52.
- Hanai H, Watanabe F, Takeuchi K, Iida T, Yamada M, Iwaoka Y, et al. Leukocyte adsorptive apheresis for the treatment of active ulcerative colitis: a prospective, uncontrolled, pilot study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1(1):28-35.
- Hanai H, Watanabe F, Yamada M, Sato Y, Takeuchi K, Iida T, et al. Adsorptive granulocyte and monocyte apheresis versus prednisolone in patients with corticosteroid-dependent moderately severe ulcerative colitis. *Digestion* 2004;70(1):36-44.
- Suzuki Y, Yoshimura N, Saniabadi AR, Saito Y. Selective granulocyte and monocyte adsorptive apheresis as a first-line treatment for steroid naive patients with active ulcerative colitis: a prospective uncontrolled study. *Dig Dis Sci* 2004;49(4):565-71.
- Yamamoto T, Umegae S, Kitagawa T, Yasuda Y, Yamada Y, Takahashi D, et al. Granulocyte and monocyte adsorptive apheresis in the treatment of active distal ulcerative colitis: a prospective, pilot study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20(7):783-92.

- Kruis W, Dignass A, Steinhagen-Thiessen E, Morgenstern J, Mossner J, Schreiber S, et al. Open label trial of granulocyte apheresis suggests therapeutic efficacy in chronically active steroid refractory ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* 2005;11(44):7001-6.
- Giampaolo B, Giuseppe P, Michele B, Alessandro M, Fabrizio S, Alfonso C. Treatment of active steroid-refractory inflammatory bowel diseases with granulocytapheresis: Our experience with a prospective study. *World J Gastroenterol* 2006;12(14):2201-4.
- Ljung T, Thomsen OO, Vatn M, Karlen P, Karlsen LN, Tysk C, et al. Granulocyte, monocyte/macrophage apheresis for inflammatory bowel disease: the first 100 patients treated in Scandinavia. *Scand J Gastroenterol* 2007;42(2):221-7.
- Tomomasa T, Kobayashi A, Kaneko H, Mika S, Maisawa S, Chino Y, et al. Granulocyte adsorptive apheresis for pediatric patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2003;48(4):750-4.
- Sands BE, Sandborn WJ, Wolf DC, Katz S, Safdi M, Schwartz DA, et al. Pilot feasibility studies of leukocytapheresis with the Adacolumn Apheresis System in patients with active ulcerative colitis or Crohn disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40(6):482-9.
- Suzuki Y, Yoshimura N, Fukuda K, Shirai K, Saito Y, Saniabadi AR. A retrospective search for predictors of clinical response to selective granulocyte and monocyte apheresis in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2006;51(11):2031-8.
- Cabriada JL, Domenech E, Gomollon F, Gonzalez-Carro P, Gonzalez-Lara V, Hinojosa J, et al. [Consensus document on the use of granulocytapheresis in patients with inflammatory bowel disease]. *Gastroenterol Hepatol* 2006;29(2):85-92.
- Sandborn WJ. Preliminary data on the use of apheresis in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12 Suppl 1:S15-21.
- Panes J, Guilera M, Ginard D, Hinojosa J, Gonzalez-Carro P, Gonzalez-Lara V, et al. Treatment cost of ulcerative colitis Is apheresis with Adacolumn((R)) cost-effective? *Dig Liver Dis* 2007.
- D'Ovidio V, Aratari A, Guagnozzi D, Caprilli R. Granulocyte-monocyte-apheresis: predictors of clinical remission in ulcerative colitis patients. *Journal of Crohn's&Colitis* 2007;1(1):16.