



Clase Magistral: Tratamiento inmunosupresor en la Colitis Ulcerosa

Autora: Carla J. Gargallo Puyuelo

1. TIOPURINAS (TP): AZATIOPRINA (AZA) Y MERCAPTOPURINA (MCP)

Los fármacos inmunosupresores, especialmente las TP, han sido durante años la base del tratamiento de mantenimiento de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). Su uso, desde la existencia de los fármacos biológicos, ha tenido que adaptarse al nuevo arsenal terapéutico disponible que incluye fármacos más rápidos y potentes. Las dosis de AZA y MCP para el tratamiento de EII son 2,5 mg/kg/día y 1,5 mg/kg/día respectivamente.

Metabolismo de las TP

Las TP (AZA y MCP) son profármacos que deben ser metabolizados para ejercer su acción. Tras su ingesta la AZA es metabolizada a MCP por un mecanismo no enzimático mediado por glutatión transferasa. Posteriormente se metaboliza a través de tres enzimas [tiopurina–metiltransferasa (TPMT), xantina oxidasa e hipoxantina fosforibosil transferasa (vía preferente en la mayoría de las personas)] produciendo metabolitos activos (nucleótidos de 6 tioguanina) responsables de su acción inmunomoduladora y de la posible mielotoxicidad y metabolitos inactivos como la metilmercaptapurina, responsable de la hepatotoxicidad [1,2]. La farmacocinética de las TP presenta gran variabilidad interindividual, en parte debido a los distintos polimorfismos de la enzima TPMT, lo que explica la variación en la producción de metabolitos activos. *Ver Figura 1.*



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
 Y HEPATOLOGÍA**

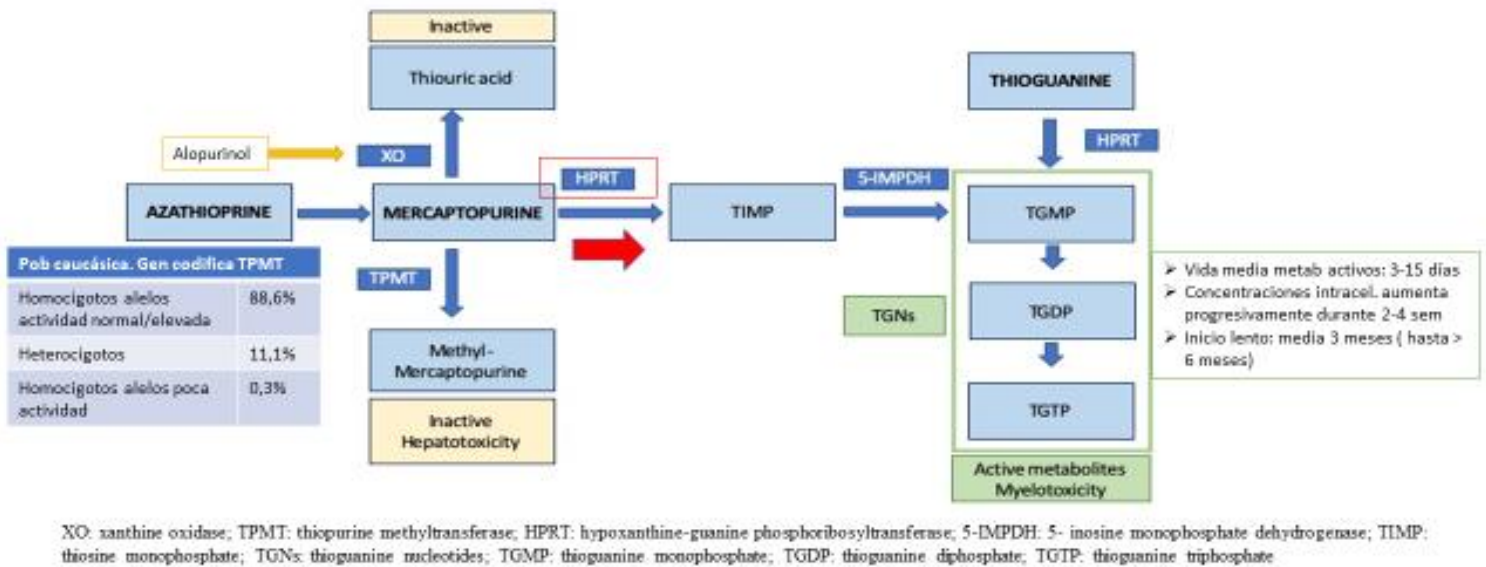


Figura 1. Metabolismo de las TP

Indicaciones

Las guías clínicas actuales no recomiendan el uso de TP en monoterapia como inductores de remisión en el brote de colitis ulcerosa (CU) [2-5]. En 2009 se publicó un metanálisis que comparó TP con placebo/mesalazina como tratamiento para la inducción en CU no encontrando diferencias significativas. Sin embargo, algunos estudios observacionales han reportado tasas de remisión de hasta el 65%, lo que sugiere una posible eficacia en esta indicación [6]. En cualquier caso, existe evidencia sólida sobre el hecho de que las TP requieren un tiempo mínimo para obtener eficacia (al menos un mes, habitualmente 2-3 meses) y una latencia tan larga no es aceptable en la mayoría de los pacientes con actividad inflamatoria aguda.

El mantenimiento de la remisión clínica después de un brote leve/moderado de CU es una de las principales indicaciones del uso de TP [2-5]. Su eficacia en este escenario ha sido evaluada en dos meta-análisis, mostrando en ambos mayor eficacia que placebo [6,7]. Cabe mencionar el único ensayo controlado aleatorizado (ECA) disponible de alta



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

calidad que compara AZA y mesalazina en pacientes corticodependientes, mostrando que AZA es significativamente más eficaz que mesalazina [8]. Además, probablemente la eficacia de TP en este ensayo esté subestimada por la corta duración del mismo. Está claro que hay muchos más ECA sobre el uso de TP en la enfermedad de Crohn (EC) que en la CU, lo que a menudo hace que muchas revisiones digan que la evidencia en el mantenimiento de CU para las TP es insuficiente y esto puede retraer de su utilización. Sin embargo, numerosos estudios observacionales de buena calidad, que incluyen muchos pacientes seguidos durante períodos prolongados de tiempo, confirman que las TP son globalmente incluso más eficaces en la CU que en la EC [9,10]. De hecho, las TP parecen ser más eficaces en la EC de colon que en la EC de intestino delgado. A pesar de su eficacia, el hecho de que la mesalazina tenga un perfil de seguridad mejor hace que esta última se convierta en el tratamiento de mantenimiento de elección en muchos pacientes. Sin embargo, no hay que olvidar que en el subgrupo especial de pacientes con corticodependencia la superioridad de las TP es manifiesta. Una vez que hemos revisado que las TP son eficaces en esta indicación, la pregunta que surge es qué papel tienen las TP en monoterapia en la era del biológico. El ensayo UC SUCCESS publicado en 2014 que comparó la eficacia de la monoterapia con infliximab, la monoterapia con AZA y la combinación de ambos fármacos mostró ya entonces que en pacientes naïf a anti-TNF con CU moderada-grave, la tasa de curación mucosa en la semana 16 era significativamente mayor tanto en el grupo de comboterapia (62,8%) como en el grupo de infliximab en monoterapia (54,6%) que en los pacientes que recibieron AZA en monoterapia (36,8%) [11]. Otra indicación del uso de TP es como tratamiento de mantenimiento después de un brote grave de CU inducido con ciclosporina intravenosa. En los pacientes en tratamiento con TP cuando ocurre el brote grave, el uso posterior de TP en monoterapia es ineficaz. En pacientes naïf a TP, estos fármacos si pueden reducir la tasa de colectomía a medio plazo, pero esta sigue siendo muy alta (al menos 33% al año) [3]. Por eso, probablemente el uso de fármacos biológicos o tofacitinib como tratamiento de mantenimiento en estos pacientes podría ser más adecuada.



Podríamos decir que la monoterapia con TP solo es aplicable a una proporción de pacientes, ya que alrededor de un 25% de ellos tienen una toxicidad limitante que impide su uso, sólo son efectivas en una proporción variable de quienes las toleran y el riesgo de toxicidad es real y potencialmente grave, incluyendo la posibilidad de neoplasias hematológicas y cutáneas. Este riesgo no desaparece con el tiempo y puede afectar especialmente a los pacientes mayores de 60 años, que en el futuro inmediato serán una proporción muy importante en los pacientes con EII. Por otro lado, tenemos cada vez más alternativas, que, aunque son más caras, presentan menos riesgos que las TP. Por tanto, aunque todavía hay un grupo de pacientes en los que la monoterapia con TP es una buena opción, su papel se va a volver cada vez más limitado, sobre todo si el precio de las alternativas desciende.

Finalmente, las TP también estarían indicadas para reducir la inmunogenicidad de los fármacos anti-TNF, fundamentalmente durante los primeros 6-12 meses desde el comienzo del anti-TNF, siendo el beneficio mayor en el caso de infliximab. En el caso de fracaso de un anti-TNF sería recomendable la comboterapia en el caso de que se realice “switch” a otro fármaco anti-TNF [2-5].

Retirada de TP en monoterapia

La evidencia actual sugiere que las tasas de recaída tras la retirada de TP son mayores que si el tratamiento con TP se mantiene, pero la pregunta que surge es si mantenerlas de forma prolongada compensa con la toxicidad a largo plazo que pueden provocar en algunos pacientes. Como sugiere la guía clínica británica [2], la retirada del tratamiento con TP en pacientes en remisión prolongada con curación mucosa y tras explicar a los pacientes los riesgos y beneficios es adecuada. En general la reintroducción si se produce una recaída suele ser exitosa.



Efectos adversos

La toxicidad por TP es uno de los factores que limitan más su uso prolongado, estimándose que obligan a su retirada en el 20-30 % de los pacientes. Los efectos adversos pueden ser idiosincráticos o dosis-dependientes. Los de tipo idiosincrático se caracterizan por aparecer al inicio del tratamiento, generalmente en los primeros 3 meses; suelen resolverse a las 48-72 horas tras la suspensión del tratamiento y reaparecer en caso de retratamiento. Entre ellos estaría la pancreatitis aguda (< 5%), el síndrome pseudogripal, la intolerancia gastrointestinal (el más frecuente) y algunas formas de hepatotoxicidad (reacción colestásica idiosincrásica). En cuanto a los efectos adversos dosis dependiente estaría la mielotoxicidad (7%), siendo la leucopenia lo más frecuente, y la hepatotoxicidad (síndrome de hipersensibilidad y hepatotoxicidad por daño endotelial). Las TP también parecen asociarse con un incremento de ciertas infecciones, sobretodo virales, y con un mayor riesgo de ciertos tumores (cáncer de piel no melanoma, síndromes linfoproliferativos, tumores del tracto urinario (especialmente en varones) y probablemente neoplasia cervical intraepitelial. El riesgo de tumores e infecciones se incrementa con la edad.

Monitorización

La determinación fenotípica o genotípica de TMPT, aunque no es imprescindible sería recomendable para minimizar el riesgo de mielotoxicidad grave precoz. Pero cabe recordar que su normalidad no excluye el riesgo de mielotoxicidad [3]. En cuanto a la monitorización de metabolitos de TP en sangre (nucleótidos de tioguanina y metilmercatopurina) podría ser útil para evaluar el cumplimiento, identificar a los pacientes con riesgo de eventos adversos y también para tratar a los pacientes refractarios [2]. *Ver tabla 1.*



Tabla 1. Monitorización del tratamiento con TP basada en metabolitos.

Nucleotidos de tioguanina	Metilmercaptapurina	Interpretación	Considerar realizar..
Indetectable	Indetectable	Mala adherencia	
Bajo	Bajo/ Normal	Dosis infraterapéutica	Aumentar dosis y repetir
Bajo	Alto	Hipermetilador	Reducir dosis (25-33%) + alopurinol 100mg/día y repetir
Rango terapéutico	Normal	- Si responde: terapéutico - Si no responde: Resistente a TP	Si no responde: cambio de tratamiento
Rango terapéutico	Alto	Posible sobredosificación	Valorar reducir dosis y repetir en 4 semanas. Si no responde y metabolitos activos en límite bajo de la normalidad, valorar dosis baja de TP y añadir alopurinol
Alto	Alto	Sobredosificación	Reducir dosis y repetir

2. CALCINEURÍNICOS: CICLOSPORINA Y TACROLIMUS

La principal indicación de ciclosporina en la EII es como tratamiento de inducción en el brote grave corticorresistente de CU. Aunque los datos controlados con placebo son escasos, están apoyados por datos suficientemente numerosos obtenidos en estudios observacionales y controlados (comparando con infliximab y /o corticoides). La dosis inicial recomendada es 2mg/kg/día vía intravenosa, que puede adaptarse al paciente individual hasta un máximo de 4mg/kg/día en función de la respuesta del paciente, los efectos adversos y los niveles de fármaco obtenidos ajustando entre 150 y 350 ng/ml. Los niveles de fármaco deberían ser evaluados cada 48 horas [3].

La mayoría de los efectos adversos asociados a ciclosporina son dosis dependiente, siendo los más frecuentes la HTA y la neurotoxicidad (parestesias). Otros efectos adversos son el hirsutismo, la hiperplasia gingival, el temblor, las convulsiones, la toxicidad gastrointestinal y la dislipemia. El efecto adverso más limitante sería la nefrotoxicidad, pero suele aparecer con un uso más prolongado del fármaco. En cuanto a las infecciones, las series más amplias objetivan infecciones entre el 4-16 %. Por ello, en aquellos pacientes que reciben tres fármacos inmunosupresores, se recomienda el tratamiento profiláctico de infecciones oportunistas con trimetropin-sulfametoxazol.



Los niveles bajos de magnesio y colesterol facilitan la toxicidad de ciclosporina. Por último, hay que destacar que se metaboliza por el citocromos p450 a nivel hepático lo que condiciona que pueda existir interacción con múltiples fármacos [3].

El tacrólimus oral parece eficaz en inducir respuesta en el brote grave de CU, incluso resistente a CE, pero la calidad y cantidad de la evidencia disponible es limitada. Si se usa debería realizarse monitorización de niveles en sangre alcanzando niveles de 10-15 ng/mg en las primeras semanas. Por otra parte, el tacrólimus por vía rectal podría ser eficaz en la inducción de la remisión del paciente con brote moderado de CU izquierda pero la evidencia es muy limitada. La dosis indicada sería de 1,5 mg dos veces/día durante 8 semanas [3].

Ni la ciclosporina ni el tacrólimus se recomiendan como tratamiento de mantenimiento tras lograr la inducción de la remisión con ellos.

3. TOFACITINIB

Tofacitinib es un inhibidor potente y semiselectivo de la familia de las janus quinasas (JAK), inhibiendo sobretodo JAK1 y JAK3, lo que significa que interfiere con la vía de señalización JAK-STAT que convierte las señales extracelulares en procesos intracelulares. La inhibición de JAK1 y JAK3 por tofacitinib atenúa las señales de transducción activadas por las interleucinas (IL-2, -4, -6, -7, -9, -15 y -21) y los interferones de tipo I y II, lo que da lugar a la modulación de la respuesta inmune e inflamatoria.

Tofacitinib está indicado para la inducción de la remisión del paciente con brote moderado-grave de CU y para el tratamiento de mantenimiento de la remisión del paciente inducido con tofacitinib. Existe evidencia de calidad alta para ambas indicaciones y tofacitinib es eficaz tanto en pacientes naif a anti-TNF como en pacientes con fallo previo a anti-TNF [2-4, 12]. Es un fármaco que se administra por vía oral, no es inmunogénico, su acción es rápida y su vida media corta. No se recomienda combinar con otros inmunomoduladores (a excepción probablemente de metrotexate) o



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

biológicos por un mayor riesgo de infecciones. La dosis recomendada es de 10 mg/12 h por vía oral para la inducción durante 8 semanas, tras las cuales debe reducirse a 5 mg/12 h como mantenimiento. En aquellos pacientes que presenten recidiva clínica hallándose en tratamiento de mantenimiento, puede ser útil el aumento a 10 mg/12 h. En los pacientes que no cumplan criterios de respuesta clínica en la semana 8, la dosis de inducción de 10 mg/12 h puede extenderse durante 8 semanas adicionales (16 semanas en total). La terapia debe suspenderse en aquellos pacientes que no cumplan criterios de respuesta tras 16 semanas de tratamiento.

Los efectos adversos notificados con más frecuencia en los estudios pivotaes (OCTAVE trials) fueron cefalea, nasofaringitis, náuseas, artralgia e infecciones. También se ha reportado alteración del perfil lipídico y un mayor riesgo de infección por herpes zoster (dosis dependiente) [12]. Destacar que se debe realizar control analítico periódico y antes de comenzar el tratamiento y no se podría comenzar o debería suspenderse si la hemoglobina es inferior a 9gr/dl, el recuento de linfocitos es $< 750/\text{mm}^3$ o el recuento de neutrófilos es $< 1000/\text{mm}^3$. Sin embargo, la alerta ha surgido con el incremento del riesgo tromboembólico dosis dependiente (10mg/12 horas) observada en los estudios de seguimiento. Por ello, no se recomienda la dosis 10mg/12h para el mantenimiento en pacientes con CU con factores de riesgo conocidos de tromboembolismo venoso a menos que no haya un tratamiento alternativo adecuado disponible [13]. Además recientemente (julio 2021), la EMA ha emitido un comunicado a los profesionales sanitarios basado en los resultados de un estudio clínico en pacientes con artritis reumatoide (A3921133) en el que informa que se ha hallado una mayor incidencia de infarto de miocardio en comparación con los fármacos anti-TNF en pacientes mayores de 50 años con al menos un factor de riesgo y también una mayor incidencia de neoplasias, en particular cáncer de pulmón y linfoma en comparación con los inhibidores del TNF-alfa.



4. CONCLUSIONES

- Las TP son eficaces para el mantenimiento de la CU, especialmente en el escenario corticodependiente.
- La comboterapia TP + anti-TNF disminuye la inmunogenicidad del fármaco anti-TNF pero presenta peor perfil de seguridad que la monoterapia con anti-TNF
- La ciclosporina es eficaz como tratamiento de inducción en pacientes con brote grave de CU corticorrefractaria pero no debe usarse como fármaco de mantenimiento dado su mal perfil de seguridad a largo plazo
- El tofacitinib es un fármaco eficaz para la inducción y mantenimiento de pacientes con CU con actividad moderada-grave.
- Es preciso una ponderación de los riesgos –beneficios del uso de los distintos fármacos inmunosupresores en función de las características individuales de cada paciente.



5. BIBLIOGRAFÍA

1. Bermejo F, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el uso de tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol.*2018; 41:205-21
2. Lamb CA et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019; 68:s1-s106
3. Sicilia B, et al. Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol.* 2020;43(Supl 1):1-57
4. Feuerstein JD, et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020;158:1450-1461
5. Harbord M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *JCC* 2017: 769-784
6. Gisbert J, et al. Meta-analysis: the efficacy of azathioprine and mercaptopurine in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009; 30(2):126-37
7. Timmer A, et al. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 5. Art. No.: CD000478.
8. Ardizzone S, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55:47-53
9. Fraser AG, et al. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002;50:485-89
10. Stournaras E, et al. Thiopurine monotherapy is effective in ulcerative colitis but significantly less so in Crohn's disease: long-term outcomes for 11 928 patients in the UK inflammatory bowel disease bioresource. *Gut* 2021;70:67
11. Panaccione et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014; 146(2):392-400
12. Sandborn WJ, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1723-36.
13. Sandborn W et al. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019 Nov;50(10):1068-1076
14. www.geteccu.org (información profesional sobre las EII)
15. www.ecco-ibd.eu (información profesional sobre las EII)
16. www.educainflamatoria.com (información detallada y foros de pacientes)