



Clase magistral: Tratamiento biológico de la colitis ulcerosa: indicaciones y uso

Autor: Óscar Nantes Castillejo. Unidad de EII. Complejo Hospitalario de Navarra

Introducción:

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica intestinal, de etiología multifactorial, sólo parcialmente conocida, que afecta fundamentalmente al colon. Fue descrita en la segunda mitad del siglo XIX y su incidencia ha presentado una tendencia creciente mantenida, en paralelo a otras enfermedades inmunomediadas y al aumento del desarrollo económico y social. En España según datos del estudio EpidemIBD en 2017 la incidencia de CU era de 8 casos/100.000 personas. El diagnóstico se basa en una serie de criterios clínicos, endoscópicos e histológicos, así como en la exclusión de otras enfermedades. Tiene un curso intermitente con periodos de actividad inflamatoria y otros de remisión y a día de hoy no se dispone de un tratamiento curativo. La estrategia de tratamiento está condicionada por la gravedad, la extensión, la edad de inicio y el patrón de la enfermedad (entendido como la frecuencia de recaídas, la respuesta a medicamentos previos, las manifestaciones extraintestinales...) ^{0, 1, 2, 3}.

La aparición de los anticuerpos monoclonales para el bloqueo de moléculas específicas que intervienen en el complejo proceso inflamatorio que subyace en la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal supuso una auténtica revolución y marcó un punto de inflexión en la historia natural de la enfermedad. Los anticuerpos anti-TNF fueron los primeros biológicos aprobados para su uso en el tratamiento de la CU. Posteriormente se han incorporado otros fármacos que atendiendo a su mecanismo de acción podemos dividir en fármacos anti-adhesión, que interfieren en el reclutamiento leucocitario y fármacos frente a citoquinas proinflamatorias que de modo análogo a los anti-TNF bloquean otras moléculas clave en la cascada inflamatoria ⁴.

Anticuerpos anti-TNF alfa



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

Los fármacos anti-TNF ejercen su acción mediante el bloqueo del factor de necrosis tumoral, citoquina proinflamatoria clave en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). Disponemos de 3 fármacos aprobados para la CU: infliximab, adalimumab y golimumab. Tienen una eficacia ampliamente demostrada tanto en ensayos clínicos como en estudios de práctica clínica y un buen perfil de seguridad, avalado por una amplia experiencia de uso. Los resultados con estos fármacos han elevado las expectativas sobre el tratamiento y han convertido la cicatrización mucosa en un objetivo fundamental del mismo, puesto que se asocia a un mayor porcentaje de remisión a largo plazo, a disminución de cirugías y de hospitalizaciones^{5, 6, 7}.

Como limitaciones al tratamiento con anti-TNF hay que señalar los potenciales problemas de seguridad, sobre todo infecciones oportunistas, el elevado coste económico, pese a la irrupción de los biosimilares, y el hecho de que más de la mitad de los pacientes no responda o pierda la respuesta a dicho tratamiento⁸. Los anticuerpos anti-TNF son proteínas exógenas e, independientemente de su grado de humanización, inducen más o menos inmunogenicidad. En el caso de infliximab por tratarse de un anticuerpo quimérico, esta inmunogenicidad es mayor y probablemente como consecuencia de esto el tratamiento combinado con inmunosupresores (azatioprina) ha demostrado ventajas frente a la monoterapia^{9, 10}.

Los tres anti-TNF aprobados están indicados en el tratamiento de la CU moderada a grave en pacientes con respuesta inadecuada al tratamiento convencional, que incluye corticoides y tiopurínicos, o que sean intolerantes o presenten contraindicaciones a dichos tratamientos y así se recoge en las principales guías de práctica clínica ^{1, 3, 11, 12}.

Infliximab tiene además indicación en el brote grave de colitis ulcerosa corticorrefractaria con una eficacia superponible a la ciclosporina, puesta de manifiesto en los estudios CYSIF y CONSTRUCT, tanto en la inducción de la remisión y como en la disminución de la tasa de colectomía^{13, 14}.



Un aspecto a tener en cuenta es que la eficacia del tratamiento en pacientes previamente expuestos a antiTNF es menor que en pacientes naïf ^{15, 16}.

Fármacos anti-adhesión leucocitaria

Las integrinas o moléculas de adhesión forman receptores heterodímeros α B transmembrana que se expresan en la superficie de los leucocitos y son importantes mediadores de su adhesión al endotelio.

Vedolizumab, es por el momento el único fármaco de este grupo aprobado para el tratamiento de la CU. Pertenece a la segunda generación de fármacos anti-adhesión, desarrollados para conseguir una mayor especificidad gastrointestinal. Es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante del tipo IgG1 que actúa como inhibidor selectivo del heterodímero α 4B7, bloqueando este el reclutamiento leucocitario a nivel del intestino.

Fue aprobado en 2014 para el tratamiento de pacientes con CU activa, de moderada a grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o con un anti-TNF y así se recoge en las guías clínicas publicadas hasta el momento.

Al igual que ocurría con los antiTNF, el empleo de vedolizumab en pacientes naïf a biológicos muestra resultados claramente superiores por lo que podría considerarse su empleo como alternativa de primera línea en la CU moderada-grave ^{1, 3, 11, 12, 17, 18, 19}.

Fármacos frente a citoquinas proinflamatorias

La vía de las IL12/23 es la más intensamente investigada hasta ahora. Se trata de dos citoquinas con una subunidad común (p40).

Ustekinumab es el único fármaco de este grupo aprobado hasta el momento para su empleo en la CU. Se trata de un anticuerpo monoclonal humano de tipo IgG frente a la



subunidad p40 de las IL 12 y 23. Inhibe la diferenciación de los linfocitos T naïve a Th1 y Th17 y como consecuencia disminuye la síntesis de citoquinas inflamatorias.

Se aprobó en 2019 para el tratamiento de la CU moderada-grave tras fallo o contraindicaciones al tratamiento convencional o biológico en base a los resultados del estudio UNIFI y así viene recogido en las dos guías publicadas con posterioridad a su aprobación (AGA y GETECCU).

Hasta el momento disponemos de poca experiencia publicada en vida real con Ustekinumab en CU. En un estudio multicéntrico del grupo francés de GETAID que incluyó pacientes con CU activa multirrefractaria se objetivaron tasas de remisión clínica sin esteroides en las semanas 12 a 16 en 1/3 de los pacientes y se observó, como era de esperar, que el uso previo de anti-TNF o vedolizumab se asociaba con falta de respuesta^{1, 11, 20, 21}.

Comparativa de fármacos biológicos

El estudio VARSITY es el único ensayo head to head entre dos fármacos biológicos hasta el momento. En él participaron pacientes con colitis ulcerosa activa de moderada a grave que se aleatorizaron a recibir Ada o Vedo. El 20% en cada grupo había recibido previamente un antiTNF. Vedolizumab fue superior al adalimumab en conseguir remisión clínica y mejoría endoscópica, pero no en lograr remisión clínica sin corticoides²².

Dado que no disponemos de comparaciones directas entre los diferentes biológicos, a excepción el estudio VARSITY, se ha tratado de compararlos indirectamente mediante metaanálisis en red. Recientemente, Singh y cols. publicaron una revisión en la que se comparan las diferentes opciones farmacológicas como primera o segunda línea de tratamiento en pacientes con CU moderada-grave. Los resultados mostraron que en pacientes naïf a biológicos, en la inducción de la remisión clínica IFX se mostró superior a ADA (OR, 2,10; IC del 95%, 1,16–3,79), si encontrar diferencias significativas entre el



resto de comparaciones y en la mejoría endoscópica nuevamente los resultados respaldaban el uso de IFX sobre ADA, Goli ó Uste, sin diferencias significativas frente a Vedolizumab. En pacientes previamente expuestos a antiTNF, Ustekinumab y Tofacitinib se mostraron superiores tanto en la inducción de la remisión como en la mejoría endoscópica²³.

Seguridad de los fármacos biológicos

La seguridad es un aspecto clave a la hora de elegir el tratamiento para pacientes con EII. No obstante este aspecto no puede considerarse de forma aislada y debe ser tenido en cuenta junto a la eficacia en el contexto de la estrategia de tratamiento.

Tanto los inmunomoduladores clásicos como los fármacos biológicos y las moléculas pequeñas aprobados hasta el momento para el tratamiento de la EII, por su efecto inmunosupresor, pueden asociarse a un mayor riesgo de infecciones graves y oportunistas y de neoplasias malignas.

Recientemente se han publicado dos revisiones que pueden servir de guía a la hora de elegir uno u otro tratamiento. Respecto al riesgo de infecciones, este es mayor para los antiTNF, por su mayor efecto inmunosupresor, mientras que Vedolizumab sería el fármaco más seguro. Sin embargo hay que señalar que este riesgo se incrementa con la terapia combinada y especialmente con el uso de corticoides, además de modificarse en base a las circunstancias específicas de cada paciente (edad, estado nutricional y actividad de la enfermedad).

Con respecto a las neoplasias cada vez es mayor el número de personas con edad avanzada entre nuestros pacientes con EII y en consecuencia más frecuente el riesgo y los antecedentes de neoplasias en esta población. La EII se asocia a un mayor riesgo de determinadas neoplasias y los tratamientos utilizados también incrementan el riesgo de algunos tumores. Una situación especial es la de los pacientes con antecedentes neoplásicos que requieren el uso de medicación inmunosupresora. Cualquier decisión



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

debe individualizarse e implicar a todo el equipo médico, particularmente al oncólogo. En general, es razonable evitar los agentes inmunosupresores hasta controlar la neoplasia y una vez establecida la necesidad de tratamiento inmunosupresor adaptar la terapia a aquella que suponga un menor riesgo para conseguir el adecuado control de la EII. Aunque los datos sobre el riesgo de malignidad con los nuevos biológicos son más limitados, tanto vedolizumab como ustekinumab parecen ser los fármacos más seguros dentro del arsenal actualmente disponible^{24, 25}.



Bibliografía:

0. M. Chaparro et al. on behalf of the EpidemIBD group. Epidemiology, clinical characteristics, evolution and treatments in newly diagnosed inflammatory bowel disease (IBD): results from the nationwide EpidemIBDstudy of GETECCU. *J Crohns Colitis* 2019; 13 (suppl 1): S516
1. Sicilia B et al. GETECCU 2020 guidelines for the treatment of ulcerative colitis. Developed using the GRADE approach. *Gastroenterol Hepatol* 2020.
2. Kurti Z. Treat to Target. Lessons Learnt. *Dig Dis* 2016.
3. Harbord M et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *J Crohns Colitis* 2017.
4. Kim DH, Cheon JH. Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies. *Immune Netw* 2017.
5. Levesque BG, Sandborn WJ, Ruel J, Feagan BG, Sands BE, Colombel JF. Converging goals of treatment of inflammatory bowel disease from clinical trials and practice. *Gastroenterology* 2015.
6. Billmeier U et al. Molecular mechanism of action of anti-tumor necrosis factor antibodies in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2016.
7. Pineton de Chambrun G, Blanc P, Peyrin-Biroulet L. Current evidence supporting mucosal healing and deep remission as important treatment goals for inflammatory bowel disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2016.
8. Gisbert JP, Marín AC, McNicholl AG, Chaparro M. Systematic review with meta-analysis: the efficacy of a second anti-TNF in patients with inflammatory bowel disease whose previous anti-TNF treatment has failed. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015.
9. Panaccione R et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2014.
10. Armuzzi A et al. Long-term combination therapy with infliximab plus azathioprine predicts sustained steroid-free clinical benefit in steroid-dependent ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2014.
11. Feuerstein JD et al. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe ulcerative Colitis. *Gastroenterology* 2020.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

12. Lamb CA et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2019
13. Laharie D et al. Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: a parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012.
14. Williams JG et al. Infliximab versus ciclosporin for steroid-resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016
15. Sandborn WJ et al. Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2012
16. Iborra M et al Effectiveness of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis in clinical practice: comparison between anti-tumour necrosis factor-naïve and non-naïve patients. *J Gastroenterol* 2017.
17. Feagan BG et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013
18. Feagan BG et al. Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017.
19. Schreiber S et al. Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018.
20. Sands BE et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med*. 2019
21. Amiot A et al. Effectiveness and safety of ustekinumab induction therapy for 103 patients with ulcerative colitis: a GETAID multicentre real-world cohort study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020
22. Sands BE et al. Vedolizumab vs Adalimumab for Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. *N Engl J Med* 2019.
23. Singh S et al. First- and Second-Line Pharmacotherapies for Patients With Moderate to Severely Active Ulcerative Colitis: An Updated Network Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

24. Holmer A, Singh S. Overall and comparative safety of biologic and immunosuppressive therapy in inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Clin Immunol* 2019.
25. Lin SC et al. The Treatment of Inflammatory Bowel Disease in Patients With a History of Malignancy. *Inflamm Bowel Dis* 2019.