



Clase magistral: Tratamiento de la enfermedad de Crohn luminal

Autor: Iago Rodríguez-Lago

Unidad de EII, Servicio de Aparato Digestivo

Hospital Universitario de Galdakao

Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia

Facultad de Medicina, Universidad de Deusto

1. Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es una patología crónica que afecta al tracto gastrointestinal, que consiste en un proceso inflamatorio transmural y con un curso recidivante. A pesar de que su causa exacta aún se desconoce, actualmente hay evidencia de la importante influencia de los determinantes genéticos y ambientales, aunque el papel individual de cada uno de ellos o las posibles interacciones entre ellos no se han aclarado por completo (1, 2).

En el momento actual, la relevancia de esta patología se debe en gran medida a su incidencia creciente a nivel mundial, así como el gran impacto que tiene sobre la asistencia sanitaria y la calidad de vida de los pacientes. En Europa, dentro de una cohorte multicéntrica reclutada en 2010 (estudio Epi-Com), se estimó la incidencia de EC en 5,4 por 100.000 habitantes, aunque con importantes diferencias geográficas según el país analizado (3). Los datos más actuales sobre la situación de la enfermedad en España se han obtenido gracias a un estudio del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), en el que la incidencia de EC se sitúa en 7,4 casos por 100.000 habitantes (4, 5).

Ante el ascenso creciente del número de personas con esta patología en nuestra sociedad, resulta imprescindible disponer de diferentes opciones de tratamiento que puedan adaptarse a las múltiples situaciones que pueden plantearse en la práctica clínica. Afortunadamente, el número de terapias aprobadas ha aumentado



considerablemente en los últimos años, por lo que a continuación se revisarán las características principales de cada una de ellas.

2. Enfoque inicial y objetivos del tratamiento

La inclusión de nuevos tratamientos implica que debemos conocer sus características en profundidad e incluirlos dentro de un algoritmo de manejo que permita obtener el máximo beneficio de cada uno de ellos (6). Además, la aproximación al tratamiento en cada paciente debe realizarse tras una evaluación individual de la enfermedad y su situación clínica, teniendo en cuenta tanto aspectos propios del paciente (edad, sexo, comorbilidades) como de la enfermedad (actividad clínica, extensión, complicaciones, manifestaciones extraintestinales, enfermedad perianal, historia previa).

La European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) ha actualizado recientemente sus recomendaciones de tratamiento médico y quirúrgico de la EC basadas en metodología GRADE (7, 8). Además, también disponemos de una actualización muy reciente de los objetivos del tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, incluidos dentro de las recomendaciones STRIDE II (9). En ellas, se considera que a corto plazo debe buscarse la resolución de los síntomas, así como la normalización de los biomarcadores. Estos deben seguirse de una búsqueda a largo plazo de la remisión clínica y la curación mucosa, a las que debe sumarse la ausencia de discapacidad junto la mejoría de la calidad de vida y del crecimiento en los pacientes más jóvenes.

3. Tiopurinas

Este grupo terapéutico incluye a la mercaptopurina y a la azatioprina, dos análogos de las tiopurinas que se metabolizan a través de un sistema enzimático complejo, que consigue interferir en el metabolismo de los ácidos nucleicos y así ejercer su efecto sobre la proliferación celular.



El ensayo clínico publicado en 1980 por Present demostró su eficacia en la EC, confirmando así los datos observados hasta el momento en estudios observacionales (10). A pesar de la información que se han acumulado al respecto, en muchas ocasiones estos se han visto limitados por la potencia estadística o el uso de dosis infraterapéuticas, así como el largo tiempo hasta el inicio de su efecto. De hecho, se estima que la probabilidad de alcanzar la remisión durante el tratamiento de mantenimiento con azatioprina puede multiplicarse hasta por cuatro según las dosis empleadas. De forma general, la mitad de los pacientes tratados responden al tratamiento, y entre aquellos que alcanzan la remisión, un 50-75% la mantienen a largo plazo.

Su indicación más habitual es la EC con un curso corticodependiente, teniendo en cuenta que no han demostrado eficacia en monoterapia para la inducción de la remisión (8), por lo que es frecuente asociarlas con otras medicaciones como corticoides sistémicos o de baja biodisponibilidad (11). En la población pediátrica, su uso más precoz durante de la historia natural de la enfermedad ha mostrado una mayor eficacia (12); sin embargo, dos importantes ensayos realizados en adultos no han podido demostrar que mejoren claramente el pronóstico (13, 14). Además, las tiopurinas han destacado por su papel dentro del tratamiento combinado con fármacos biológicos anti-TNF (15). Uno de los motivos principales que pueden explicar esto es la reducción de la inmunogenicidad, lo que se asocia a unos niveles de fármaco más elevados, y que debe tenerse en cuenta también en las subsiguientes líneas de tratamiento (16).

4. Fármacos biológicos

4.1. Anti-factor de necrosis tumoral (TNF)

El TNF es una citocina proinflamatoria clave con un papel central en múltiples patologías mediadas inmunológicamente, incluida la EII. Se han detectado concentraciones



elevadas de TNF en la mucosa intestinal inflamada de pacientes tanto con EC y colitis ulcerosa (17), y se ha demostrado que las concentraciones de TNF tanto en las heces como en la mucosa se correlacionan con la actividad clínica de la enfermedad. Es posible que los fármacos anti-TNF no ejerzan su efecto únicamente por su unión al TNF circulante, ya que tienen capacidad de bloquear también al TNF que se encuentra unido a las células. A través de este último mecanismo de acción, se ha demostrado que el infliximab y adalimumab inducen la apoptosis de las células que expresan TNF en la membrana.

El infliximab ha sido el primer fármaco con eficacia demostrada en la EC, tras lo cual ha estado disponible también adalimumab, y disponemos de datos también con certolizumab, aunque este último no está indicado en la EC según su ficha técnica. Es importante destacar que, a pesar de que todos se dirigen específicamente al TNF, no son equiparables por las características propias de cada uno.

Los biológicos anti-TNF están indicados en la inducción y mantenimiento de la EC moderada-grave que no responde al tratamiento convencional (8). Su capacidad de controlar la enfermedad se demuestra incluso en pacientes que han desarrollado complicaciones como estenosis o fístulas intraabdominales (18, 19). Además, infliximab y adalimumab son los fármacos de elección en aquellos pacientes con enfermedad perianal compleja (8), utilizados con frecuencia en combinación con tiopurinas, antibióticos y diversas intervenciones quirúrgicas (7).

En datos procedentes de población pediátrica (20), así como análisis post-hoc de diferentes ensayos clínicos en adultos han sugerido que su uso precoz, definido como los primeros 2 años desde el diagnóstico, se asocia a una mejoría en el pronóstico de la enfermedad (21, 22), pero ningún estudio ha evaluado directamente esta estrategia. Series recientes han mostrado el efecto beneficioso de esta terapias sobre el daño intestinal crónico acumulado, pero aún es necesario saber como afecta a pacientes con diferentes características y curso de la enfermedad (23). Su perfil de seguridad es bueno,



siendo necesaria una evaluación previa a su inicio centrada en posibles infecciones (incluyendo la tuberculosis latente).

4.2. Vedolizumab

Este anticuerpo monoclonal bloquea selectivamente la integrina $\alpha4\beta7$, expresada en los linfocitos T. La inhibición de la unión de esta integrina a la molécula de MAdCAM-1, ubicada en el endotelio vascular, bloquea la migración de linfocitos al tejido (24).

Este fármaco está indicado en la EC activa moderada a grave, y ha demostrado eficacia tanto en casos refractarios a biológicos anti-TNF α como en pacientes naïve (8, 25). En un estudio reciente, se ha observado que la eficacia de la terapia de primera línea con vedolizumab o anti-TNF es comparable (26). A pesar de esto, en la práctica clínica suele indicarse tras el fallo de otros biológicos, a pesar de lo cual, los estudios de extensión de los ensayos GEMINI han mostrado que puede mantener su eficacia a largo plazo y con un buen perfil de seguridad (27). En caso de pérdida de respuesta es posible acortar el intervalo de administración a cada 4 semanas, con lo que puede alcanzarse aproximadamente que la mitad de paciente recuperen la eficacia del tratamiento (28). En comparación con los biológicos anti-TNF, el vedolizumab parece que puede asociarse en general a una tasa de efectos adversos menor (29), aunque podrían observarse con mayor frecuencia algunas infecciones gastrointestinales (30) y ser estas más frecuentes en los pacientes con EC que en aquellos con colitis ulcerosa (31).

a. Ustekinumab

Tras su aprobación inicial para el tratamiento de la psoriasis y de la artritis psoriásica, este fármaco biológico dirigido frente a la subunidad p40 de las interleukinas 12 y 23 ha demostrado también su utilidad para el tratamiento de la EC luminal con actividad moderada-grave (32), tanto en paciente naïve como refractarios a biológicos anti-TNF (8). Ante su eficacia sobre algunas comorbilidades que pueden asociarse a la EII o ciertas



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

manifestaciones extraintestinales dermatológicas o reumatológicas, ustekinumab podría considerarse el tratamiento de elección para determinados pacientes (33).

En pacientes con EC refractarios a terapia biológica, no existen estudios que hayan evaluado de manera directa cuál es la mejor alternativa de tratamiento. Sin embargo, en comparaciones realizadas en estudios retrospectivos de práctica clínica, ustekinumab ha mostrado tasas más altas de remisión clínica y persistencia del tratamiento (34-37).

Tras la administración de una dosis inicial de 6 mg/kg por vía intravenosa, se administra una dosis de 90 mg por vía subcutánea cada 8 o 12 semanas. En caso de que se pierda la eficacia al tratamiento, se ha descrito la posibilidad de realizar una reinducción intravenosa, acortar el intervalo de administración, o ambas, con lo que una proporción importante de pacientes recuperan la respuesta clínica (38, 39).

Su perfil de seguridad es en general bueno, aunque es difícil de determinarlo exactamente por las diferentes pautas utilizadas, habiéndose descrito efectos adversos en aproximadamente el 15% de pacientes con su uso en práctica clínica (40, 41).



Referencias

1. Chang JT. Pathophysiology of Inflammatory Bowel Diseases. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2652-64.
2. Chang J, Leong RW, Wasinger VC, Ip M, Yang M, Phan TG. Impaired Intestinal Permeability Contributes to Ongoing Bowel Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease and Mucosal Healing. *Gastroenterology*. 2017;153(3):723-31 e1.
3. Burisch J, Pedersen N, Cukovi -Cavka S, Brinar M, Kaimakliotis I, Duricova D, et al. East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. *Gut*. 2014;63(4):588-97.
4. Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, Benítez J, Cabriada J, Casanova M, Ceballos D, et al. P790 Epidemiology, clinical characteristics, evolution and treatments in newly diagnosed inflammatory bowel disease (IBD): results from the nationwide EpidemIBD study of GETECCU. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2019;13(Supplement_1):S516-S7.
5. Chaparro M, Barreiro-de Acosta M, Benitez JM, Cabriada JL, Casanova MJ, Ceballos D, et al. EpidemIBD: rationale and design of a large-scale epidemiological study of inflammatory bowel disease in Spain. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2019;12:1756284819847034.
6. Agrawal M, Spencer EA, Colombel JF, Ungaro RC. Approach to the Management of Recently Diagnosed Inflammatory Bowel Disease Patients: A User's Guide for Adult and Pediatric Gastroenterologists. *Gastroenterology*. 2021.
7. Adamina M, Bonovas S, Raine T, Spinelli A, Warusavitarne J, Armuzzi A, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(2):155-68.
8. Torres J, Bonovas S, Doherty G, Kucharzik T, Gisbert JP, Raine T, et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Medical Treatment. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):4-22.



9. Turner D, Ricciuto A, Lewis A, D'Amico F, Dhaliwal J, Griffiths AM, et al. STRIDE-II: An Update on the Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE) Initiative of the International Organization for the Study of IBD (IOIBD): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target strategies in IBD. *Gastroenterology*. 2021;160(5):1570-83.
10. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine. A long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med*. 1980;302(18):981-7.
11. Bermejo F, Aguas M, Chaparro M, Domenech E, Echarri A, Garcia-Planella E, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(3):205-21.
12. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Lesser M, Daum F. A multicenter trial of 6-mercaptopurine and prednisone in children with newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2000;119(4):895-902.
13. Cosnes J, Bourrier A, Laharie D, Nahon S, Bouhnik Y, Carbonnel F, et al. Early administration of azathioprine vs conventional management of Crohn's Disease: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2013;145(4):758-65 e2; quiz e14-5.
14. Panes J, Lopez-Sanroman A, Bermejo F, Garcia-Sanchez V, Esteve M, Torres Y, et al. Early azathioprine therapy is no more effective than placebo for newly diagnosed Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2013;145(4):766-74 e1.
15. Dulai PS, Siegel CA, Colombel JF, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Systematic review: Monotherapy with antitumour necrosis factor alpha agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD. *Gut*. 2014;63(12):1843-53.
16. Roblin X, Williet N, Boschetti G, Phelip JM, Del Tedesco E, Berger AE, et al. Addition of azathioprine to the switch of anti-TNF in patients with IBD in clinical



relapse with undetectable anti-TNF trough levels and antidrug antibodies: a prospective randomised trial. *Gut*. 2020;69(7):1206-12.

17. Yarur AJ, Jain A, Sussman DA, Barkin JS, Quintero MA, Princen F, et al. The association of tissue anti-TNF drug levels with serological and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: the ATLAS study. *Gut*. 2016;65(2):249-55.
18. Rodríguez-Lago I, Hoyo JD, Perez-Girbes A, Garrido-Marin A, Casanova MJ, Chaparro M, et al. Early treatment with anti-tumor necrosis factor agents improves long-term effectiveness in symptomatic stricturing Crohn's disease. *United European Gastroenterol J*. 2020:2050640620947579.
19. Tjandra D, Garg M, Behrenbruch C, McCormick J, Simkin P, Prentice R, et al. Review article: investigation and management of internal fistulae in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2021;53(10):1064-79.
20. Kugathasan S, Werlin SL, Martinez A, Rivera MT, Heikenen JB, Binion DG. Prolonged duration of response to infliximab in early but not late pediatric Crohn's disease. *Am J Gastroenterol*. 2000;95(11):3189-94.
21. Schreiber S, Reinisch W, Colombel JF, Sandborn WJ, Hommes DW, Robinson AM, et al. Subgroup analysis of the placebo-controlled CHARM trial: increased remission rates through 3 years for adalimumab-treated patients with early Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2013;7(3):213-21.
22. Panaccione R, Lofberg R, Rutgeerts P, Sandborn WJ, Schreiber S, Berg S, et al. Efficacy and Safety of Adalimumab by Disease Duration: Analysis of Pooled Data From Crohn's Disease Studies. *J Crohns Colitis*. 2019;13(6):725-34.
23. Lauriot Dit Prevost C, Azahaf M, Nachury M, Branche J, Gerard R, Wils P, et al. Bowel damage and disability in Crohn's disease: a prospective study in a tertiary referral centre of the Lemann Index and Inflammatory Bowel Disease Disability Index. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;51(9):889-98.



24. Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An Overview of the Mechanism of Action of the Monoclonal Antibody Vedolizumab. *J Crohns Colitis*. 2016;10(12):1437-44.
25. Gisbert JP, Domenech E. [Vedolizumab in the treatment of Crohn's disease]. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(5):338-48.
26. Bressler B, Yarur A, Silverberg MS, Bassel M, Bellaguarda E, Fourment C, et al. Vedolizumab and Anti-TNFalpha Real-World Outcomes in Biologic-Naive Inflammatory Bowel Disease Patients: Results from the EVOLVE Study. *J Crohns Colitis*. 2021.
27. Vermeire S, Loftus EV, Jr., Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE, et al. Long-term Efficacy of Vedolizumab for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2017;11(4):412-24.
28. Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M, et al. Loss of Response to Vedolizumab and Ability of Dose Intensification to Restore Response in Patients With Crohn's Disease or Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(5):838-46 e2.
29. Bohm M, Xu R, Zhang Y, Varma S, Fischer M, Kochhar G, et al. Comparative safety and effectiveness of vedolizumab to tumour necrosis factor antagonist therapy for Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(4):669-81.
30. Singh S, Heien HC, Herrin J, Dulai PS, Sangaralingham L, Shah ND, et al. Comparative Risk of Serious Infections With Tumor Necrosis Factor alpha Antagonists vs Vedolizumab in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2021.
31. Kirchgesner J, Desai RJ, Beaugerie L, Schneeweiss S, Kim SC. Risk of Serious Infections With Vedolizumab Versus Tumor Necrosis Factor Antagonists in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020.
32. Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Friedman JR, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. *N Engl J Med*. 2016;375(20):1946-60.



33. Guillo L, D'Amico F, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Ustekinumab for extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease: a systematic literature review. *J Crohns Colitis*. 2020.
34. Biemans VBC, van der Meulen-de Jong AE, van der Woude CJ, Lowenberg M, Dijkstra G, Oldenburg B, et al. Ustekinumab for Crohn's Disease: Results of the ICC Registry, a Nationwide Prospective Observational Cohort Study. *J Crohns Colitis*. 2020;14(1):33-45.
35. Biemans VBC, van der Woude CJ, Dijkstra G, van der Meulen-de Jong AE, Lowenberg M, de Boer NK, et al. Ustekinumab is associated with superior effectiveness outcomes compared to vedolizumab in Crohn's disease patients with prior failure to anti-TNF treatment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(1):123-34.
36. Iborra M, Beltran B, Fernandez-Clotet A, Iglesias-Flores E, Navarro P, Rivero M, et al. Real-world long-term effectiveness of ustekinumab in Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(6):1017-30.
37. Gutierrez A, Rodriguez-Lago I. How to Optimize Treatment With Ustekinumab in Inflammatory Bowel Disease: Lessons Learned From Clinical Trials and Real-World Data. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:640813.
38. Kopylov U, Hanzel J, Liefferinckx C, De Marco D, Imperatore N, Plevris N, et al. Effectiveness of ustekinumab dose escalation in Crohn's disease patients with insufficient response to standard-dose subcutaneous maintenance therapy. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020;52(1):135-42.
39. Bermejo F, Jimenez L, Algaba A, Vela M, Bastida G, Merino O, et al. Re-induction With Intravenous Ustekinumab in Patients With Crohn's Disease and a Loss of Response to This Therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2021.
40. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, Brixi H, Bourrier A, et al. Subcutaneous Ustekinumab Provides Clinical Benefit for Two-Thirds of Patients With Crohn's Disease



Refractory to Anti-Tumor Necrosis Factor Agents. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016;14(2):242-50 e1-2.

41. Iborra M, Beltran B, Fernandez-Clotet A, Gutierrez A, Antolin B, Huguet JM, et al. Real-world short-term effectiveness of ustekinumab in 305 patients with Crohn's disease: results from the ENEIDA registry. Aliment Pharmacol Ther. 2019;50(3):278-88.