



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 metilmercaptopurina, 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.*

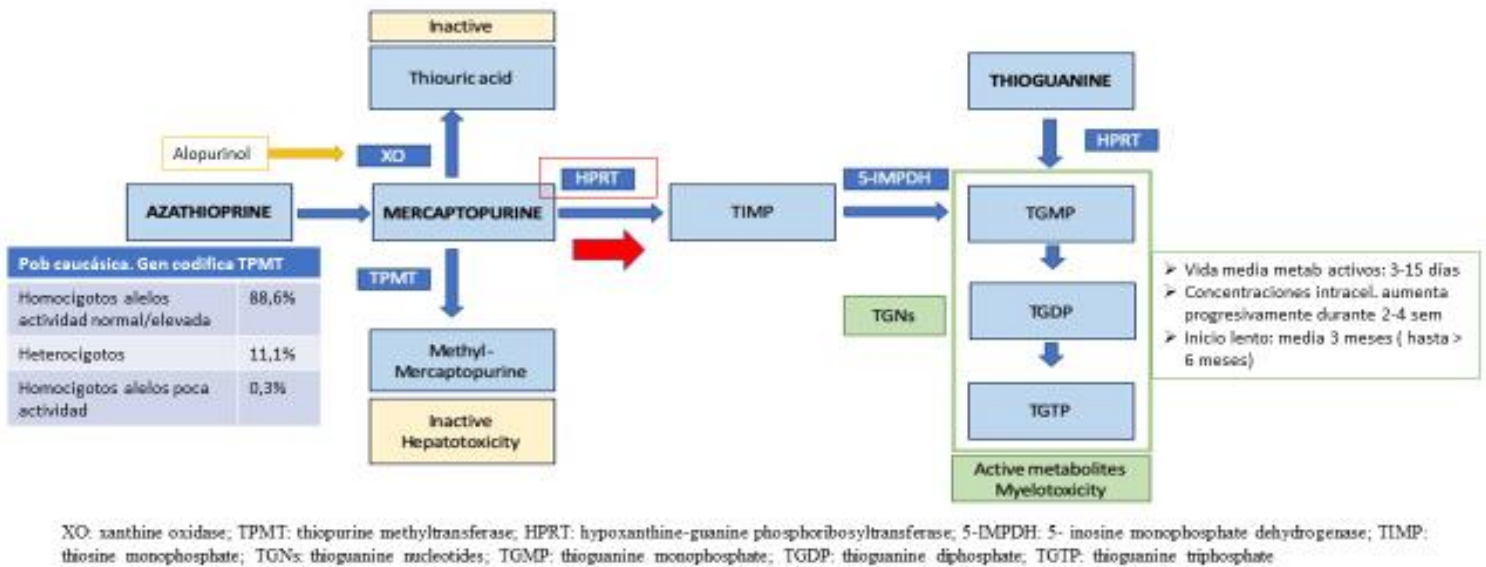


Figura 1. Metabolismo de las TP

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 naïve 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 naïve 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 inhibidores de



la JAK 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.

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/proctitis 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. INHIBIDORES DE LA JANUS QUINASA

Actualmente existen tres inhibidores de la janus quinasa (JAK) aprobados en nuestro país para el tratamiento de la colitis ulcerosa: tofacitinib, filgotinib y upadacitinib. Upadacitinib tiene también aprobación para el tratamiento de la enfermedad de Crohn. Estos fármacos inhibidores actúan sobre la vía de señalización JAK-STAT que convierte las señales extracelulares en procesos intracelulares, regulando la transcripción génica. Más de 50 citoquinas y factores de crecimiento se han identificado en esta vía, como hormonas, interferones, interleucinas y factores estimulantes de colonias. La regulación



génica mediada por JAK/STAT conduce a una variedad de eventos, incluyendo hematopoyesis, inmunorregulación, inflamación, reparación de tejidos, apoptosis y adipogénesis. La inhibición de la vía inflamatoria mediada por JAK puede regular la respuesta inmune innata y adaptativa y así reducir la inflamación intestinal crónica de la colitis ulcerosa [12].

Tofacitinib es un inhibidor potente y semiselectivo de las janus quinasas, inhibiendo sobretodo JAK1 y JAK3. Filgotinib y upadacitinib son inhibidores selectivos de la JAK1. Estos fármacos están indicados en el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa de moderada a grave con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o a un fármaco biológico. Son eficaces tanto en pacientes naïve como con fallo previo a anti-TNF anti-TNF [5,13,14].

Los inhibidores de la JAK se administran por vía oral, no son inmunogénicos, su acción es rápida y su vida media corta. En la Tabla 2 se muestran las dosis de inducción y mantenimiento, vida media, otras indicaciones y las consideraciones especiales a tener en cuenta en pacientes con enfermedad hepática o renal. Con los tres fármacos se puede prolongar el periodo de inducción en los pacientes que no presenten respuesta clínica o esta sea parcial [13,14].

Tabla 2. Inhibidores de la Janus quinasa



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

	TOFACITINIB	FILGOTINIB	UPADACITINIB
Selectividad			
Dosis inducción	10 mg/ 12 horas 8 semanas Prolongable hasta sem 16	200mg/24 horas 10 semanas Prolongable hasta sem 22	45 mg /24 horas 8 semanas Prolongable hasta sem 16
Dosis mantenimiento	5-10 mg/12 horas	200 mg/24 horas	15-30 mg/día
Vida media	3 horas	7 horas	9-14 horas
Metabolismo	65% hepático (CYP3A4 and CYP2C19)	Intestinal (CES2 (primarily)) y hepático (CES1)	34% hepático (CYP3A4 y CYP2D6)
Enfermedad hepática	Evitar en cirrosis Child C	Evitar en cirrosis Child C	Evitar en cirrosis Child C
Enfermedad renal	Disminuir dosis si ClCr < 30mL/min	Disminuir dosis si ClCr < 60mL/min	Disminuir dosis si ClCr < 30mL/min
Indicaciones adicionales	Artritis reumatoide Artritis psoriásica Espondilitis anquilosante Artritis idiopática juvenil	Artritis reumatoide	Enfermedad de Crohn Artritis reumatoide Artritis psoriásica Espondilitis anquilosante Espondiloartritis axial Dermatitis atópica

Los inhibidores de la JAK están contraindicados durante el embarazo, en pacientes con insuficiencia hepática grave y en pacientes con tuberculosis activa o infecciones graves activas.

El estudio ORAL SURVEILLANCE, un ensayo reciente randomizado, de no inferioridad (tofacitinib vs anti-TNF) realizado en pacientes con artritis reumatoide mayores de 50 años y con al menos 1 factor de riesgo cardiovascular mostró durante una media de 4 años de seguimiento que los pacientes tratados con tofacitinib presentaban mayor riesgo de eventos cardiovasculares mayores y cáncer [15]. Por esta razón, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) estableció que estos fármacos solo deben utilizarse si no se dispone de alternativas de tratamiento adecuadas en [16,17]:

- Pacientes de 65 años de edad y mayores



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

- Pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular aterosclerótica u otros factores de riesgo cardiovascular (tales como fumadores o exfumadores de larga duración);
- Pacientes con factores de riesgo de neoplasia maligna (p. ej. neoplasia maligna actual o antecedentes de neoplasia maligna)

Además, en pacientes con factores de riesgo tromboembólico conocidos, distintos a los factores de riesgo cardiovascular o de neoplasia maligna, los anti-JAK se debe utilizar con precaución. Los factores de riesgo de tromboembólico incluyen:

- TEV previo
- Pacientes que se vayan a someter a una cirugía mayor
- Inmovilización
- Uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva
- Trastorno hereditario de la coagulación

Los inhibidores selectivos de JAK1 se desarrollaron para mejorar el perfil riesgo/beneficio de esta clase de fármacos, pero con los datos actuales esto está en entredicho. Un metaanálisis reciente comparó los datos de eficacia y seguridad de ensayos controlados aleatorizados de fármacos biológicos y moléculas pequeñas para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la CU de moderada a grave [18].. Los resultados hallaron que todos los tratamientos excepto filgotinib 100 mg eran significativamente mejores que el placebo en la inducción de la remisión clínica y la mejoría endoscópica. Upadacitinib ocupó el primer lugar y fue notablemente superior a todas las demás intervenciones en la inducción de la remisión clínica y la mejoría endoscópica e infliximab ocupó el segundo lugar en ambos resultados . Sin embargo, en cuanto a la seguridad, upadacitinib fue el peor fármaco y vedolizumab se clasificó como el fármaco más seguro, tanto en cuanto a efectos adversos como a efectos adversos graves. Filgotinib ocupó el tercer puesto en cuanto a efectos adversos graves de todas



las intervenciones y ocupó el segundo lugar en cuanto a acontecimientos adversos. Otro metaanálisis posterior halló de forma similar que upadacitinib 45 mg ocupaba el primer lugar en cuanto a remisión clínica tanto en pacientes naïve como en pacientes expuestos a biológicos [19]. En comparación con el resto de moléculas pequeñas ocupó el primer puesto en todos los criterios de valoración. En resumen, en ambos meta-análisis upadacitinib pareció ser el más eficaz en inducir la remisión clínica, pero esto podría ser a costa de tasas de efectos adversos más elevadas.

Respecto al estudio previo a realizar antes de comenzar el tratamiento con los inhibidores de la JAK, al igual que se recomienda con los fármacos biológicos, se debe realizar cribado de tuberculosis y hepatitis B. Además, se recomienda cribado de VIH y VHC aunque no son contraindicaciones para su uso y actualización del calendario vacunal. En los pacientes que vayan a comenzar tratamiento con anti-JAK se recomienda la vacunación contra el herpes zoster. Las vacunas de virus vivos estarían contraindicadas. 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 8 gr/dl, el recuento de linfocitos es $< 500/\text{mm}^3$ o el recuento de neutrófilos es $< 1000/\text{mm}^3$. Los efectos adversos notificados con mayor frecuencia en los estudios pivotaes fueron cefalea, nasofaringitis, infecciones de vía respiratoria superior, gripe, náuseas, acné y artralgias. También se ha reportado alteración del perfil lipídico que debe ser tratado según las guías de práctica clínica si ocurre y un mayor riesgo de herpes zoster (dosis dependiente).

4. CONCLUSIONES

- Las TP son eficaces para el mantenimiento de la CU, especialmente en el escenario corticodependiente.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA

- 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 CsA es eficaz como tratamiento de inducción en pacientes con brote grave de CU corticorretractaria pero no debe usarse como fármaco de mantenimiento dado su mal perfil de seguridad a largo plazo
- Los inhibidores de la JAK son fármacos eficaces 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. Raine T et al. ECCO guidelines on Therapeutics in Ulcerative Colitis: Medical Treatment. *JCC*, 2022,2-17.
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. Hu X, Li J, Fu M, et al. The JAK/STAT signaling pathway: from bench to clinic. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6:402.
13. Goetsch A, et al. Advances in pharmacotherapy for ulcerative colitis: a focus on JAK1 inhibitors. *Expert Opin Pharmacother*. 2023 May;24(7):849-861.
14. Honap S, et al. JAK inhibitors for inflammatory bowel disease: recent advances. *Frontline Gastroenterol*. 2023 Sep 14;15(1):59-69.
15. Ytterberg SR, Bhatt DL, Mikuls TR, et al. Cardiovascular and cancer risk with tofacitinib in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2022;386:316–326.
16. EMA. Meeting highlights from the pharmacovigilance risk assessment committee (PRAC) 24 - 27 October 2022 European medicines agency [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [cited 2023 Jan 1]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-24-27-october-2022>



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

17. Kristensen LE, Danese S, Yndestad A, et al. Identification of two tofacitinib subpopulations with different relative risk versus TNF inhibitors: an analysis of the open label, randomised controlled study ORAL Surveillance. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2023 [cited 2023 Mar 26]; Available from: <https://ard.bmj.com/content/early/2023/03/16/ard-2022-223715>
18. Lasa JS, Olivera PA, Danese S, et al. Efficacy and safety of biologics and small molecule drugs for patients with moderate-to-severe ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2022;7:161–170.
19. Burr NE, Gracie DJ, Black CJ, et al. Efficacy of biological therapies and small molecules in moderate to severe ulcerative colitis: systematic review and network meta-analysis. *Gut.* 2021;71:gutjnl- 2021-326390.
20. www.geteccu.org (información profesional sobre las EII)
21. www.ecco-ibd.eu (información profesional sobre las EII)
22. www.educainflamatoria.com (información detallada y foros de pacientes)