ENFERMEDAD DE CROHN

Nuevos escenarios y nuevas estrategias terapéuticas



Título: Enfermedad de Crohn. Nuevos escenarios y nuevas estrategias terapéuticas

1.ª Edición, 2018

© EIGA, 2018

© Autores, 2018

© Grupo Aula Médica, S. L., 2018 para esta edición.

Todos los derechos reservados. Prohibida la reproducción, almacenamiento, transmisión, difusión, etc., total o parcial, del contenido de esta obra en cualquier formato y soporte sin consentimiento previo de los titulares del *copyright*.

Los autores y Grupo Aula Médica, S.L., no se hacen responsables de los errores u omisiones ni de ninguna consecuencia debida a la aplicación de la información incluida en este texto y no garantizan, ni explícita ni implícitamente, los contenidos de esta publicación. Los autores y la casa editorial no asumen ninguna responsabilidad por lesiones o daños a personas o propiedades relacionadas con esta publicación.

Se estimula encarecidamente a los lectores que presten especial atención a la información proporcionada por los fabricantes de cualquier fármaco o equipo que piensen utilizar.

Editado por:



Grupo Aula Médica, S.L. C/ Río Jarama, 132 - Nave 3.06 Polígono Industrial Santa María de Benquerencia 45007 Toledo

ISBN: 978-84-7885-646-6

Depósito legal: M-35704-2018

Impreso en España



Índice

Prólogo Pilar Nos	\
Índice de autores.	vi
Capítulo 1. Anti-TNF: ¿Qué lugar ocupan en el tratamiento de la enfermedad de Crohn? ¿Son siempre la primera opción? Santos Pereira Bueno y Jesús Martínez Cadilla	-
Capítulo 2. Antintegrinas: vedolizumab en enfermedad de Crohn María Teresa Diz-Lois Palomares y Javier Castro Alvariño	2
Capítulo 3. Anti-IL-12/23: ustekinumab y enfermedad de Crohn Pablo Vega Villaamil y Manuel Barreiro de Acosta	57
Capítulo 4. Nuevas estrategias y tratamientos en la enfermedad de Crohn fistulizante perianal Estela Fernández Salgado y Daniel Carpio López	9!
Capítulo 5. Inmunogenicidad asociada a tratamientos biológicos. Claves y estrategias para su control Ana Echarri Piudo y Javier Cid Fernández	11
Capítulo 6. Nuevas moléculas orales y enfermedad de Crohn Alberto Fernández Villaverde y Aurelio Lorenzo González	145
Índice analítico	164

Prólogo

La Asociación Galega de Investigación na Enfermidade Inflamatoria Intestinal (EIGA) surgió en el año 2006 por iniciativa del Dr. Javier Castro durante la II Reunión de la Sociedad Gallega de Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), en Santiago de Compostela, tras haberse fraguado el año anterior en Ferrol. Yo tuve el placer de asistir entonces, coincidiendo con la presentación del libro blanco, y ya fui consciente de lo excepcionales que eran las personas que la componían, tanto por el fantástico componente humano como por su interés en el estudio y el avance en el conocimiento de la enfermedad. Todo ello se ha ido reflejando no solo en la producción científica de sus miembros, que ha aumentado cada año de forma exponencial, sino también en su presencia en foros nacionales e internacionales y en puestos distinguidos en sociedades científicas.

Las reuniones han ido creciendo en interés y potencia en cada una de las ciudades donde se han realizado, desde la primera en Ferrol, pasando por Vigo, Pontevedra o Santiago, y este año nuevamente en Pontevedra. Sus miembros han luchado por la presencia de Galicia en el mundo de la EII y lo han logrado con creces. La presencia de ponentes extranjeros de peso en sus reuniones, sus fantásticos boletines y sus excelentes libros, llenos de sabiduría y buen hacer, han llegado a todo el territorio nacional y nos han deleitado durante años.

Para mí, es un auténtico placer y un honor que los miembros de EIGA hayan confiado en mí para prologar este libro. Me cohíbe el calibre de mis predecesores, María Abreu, Miguel Regueiro y Julià Panés, pero estoy encantada de que sus miembros, muchos grandes amigos, hayan contado conmigo.

Los temas, y el trato docente con el que son expresados, están exquisitamente tratados y nos ofrecen una visión amena, actual y al día de los nuevos escenarios y las nuevas estrategias en Ell. Gracias a ElGA por esta excelente puesta al día y a sus autores porque ello redunda en toda la comunidad científica. Seguro que disfrutáis tanto como yo de su lectura.

Pilar Nos Presidenta del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU).



Índice de autores

Manuel Barreiro de Acosta

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela.

Daniel Carpio López

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra.

Iavier Castro Alvariño

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. Ferrol

Javier Cid Fernández

Servicio de Inmunología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña.

María Teresa Diz-Lois Palomares

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario A Coruña. A Coruña.

Ana Echarri Piudo

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. Ferrol.

Estela Fernández Salgado

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra.

Alberto Fernández Villaverde

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital POVISA. Vigo.

Aurelio Lorenzo González

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital HM La Rosaleda. Santiago de Compostela.

Jesús Martínez Cadilla

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo.

Santos Pereira Bueno

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo.

Pablo Vega Villaamil

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense.

Capítulo 1

Anti-TNF: ¿Qué lugar ocupan en el tratamiento de la enfermedad de Crohn? ¿Son siempre la primera opción?

AUTORES:

Santos Pereira Bueno

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo.

Jesús Martínez Cadilla

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo.



Resumen

Han pasado casi 20 años desde la aprobación por las agencias reguladoras, tanto la europea como la española, del uso de los fármacos anti-TNF, infliximab (IFX) y posteriormente adalimumab (ADA), para el tratamiento de la enfermedad de Crohn (EC) moderada-grave que ha fracasado o que es intolerante a los tratamientos clásicos de corticoides e inmunosupresores. Durante estos años, hemos aprendido a utilizarlos de una manera más eficiente para mejorar la calidad de vida de los pacientes y para disminuir las hospitalizaciones y las cirugías, sin lagunas de seguridad. La contrapartida ha sido el incremento del gasto farmacéutico que se ha compensado con la disminución de los costes directos hospitalarios, los costes indirectos y con la aparición reciente de los fármacos biosimilares que, sin duda, han aligerado la factura farmacéutica.

En este capítulo, haremos una revisión de las indicaciones y resultados de infliximab y adalimumab en la enfermedad de Crohn, para concluir en que los fármacos anti-TNF siguen siendo la primera opción de tratamiento.

Introducción

La enfermedad de Crohn es una entidad inflamatoria crónica intestinal idiopática e inmunomediada para la que a día de hoy no hay una terapia curativa. El patrón clínico de la misma presenta episodios de actividad y remisión clínicas con progresión hacia formas complicadas de estenosis, fístulas y abscesos.

El tratamiento de estos pacientes va encaminado a lograr la remisión clínica y a mantenerla a lo largo del tiempo para evitar la progresión del daño tisular y la aparición de complicaciones. Estos objetivos básicos han evolucionado a lo largo de los últimos años y ahora se centran los esfuerzos en la curación mucosa y en la improbable curación histológica.

En el brote agudo, el tratamiento habitual es el uso de corticoides que logran la remisión clínica, pero no la mantienen ni alcanzan, o lo hacen en un porcentaje mínimo, la curación mucosa. Siguiendo el patrón clásico de tratamiento, el siguiente paso terapéutico es el uso de inmunosupresores para mantener la remisión clínica lograda con otros fármacos y para evitar la dependencia a los esteroides. A finales del siglo pasado, en 1999, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobó

infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico que bloquea el factor de necrosis tumoral alfa que es la citocina clave en el proceso inflamatorio que determina la secuencia de la enfermedad. Posteriormente, en 2003 se aprobó adalimumab, el segundo anticuerpo anti-TNF con una estructura química totalmente humana y de administración subcutánea. Existe otro anticuerpo humanizado anti-TNF, certolizumab pegol, que no ha recibido la aprobación de la EMA para su comercialización por demostrar una eficacia limitada en la remisión de la enfermedad. Estos anticuerpos tienen la característica de ser eficaces tanto para tratar el brote agudo como para mantener la remisión clínica y para la retirada de corticoides, circunstancias por las que podrían ser utilizados en monoterapia. Además, IFX y ADA, tienen un excelente perfil de seguridad mantenido en el tiempo.

La eficacia global en la enfermedad luminal se sitúa aproximadamente en dos tercios de los pacientes tratados, aunque en la enfermedad fistulizante su eficacia baja al 50%. A lo largo del tiempo, hay una pérdida de eficacia que alcanza el 11% anual. Dos revisiones sistemáticas han concluido que la pérdida de respuesta no es un fenómeno infrecuente, estimándose un riesgo del 13% por paciente y año para IFX y un 20% para ADA ^{1,2}. Finalmente, un 10% de los pacientes no responden de inicio, los llamados no respondedores primarios.

Responder a la pregunta que encabeza este primer capítulo, en ausencia de ensayos comparativos que posicionen o prioricen los biológicos de los que disponemos en la actualidad, en cada uno de los escenarios que pueden acontecer en la evolución de la EC, es un ejercicio que requiere valorar hasta dónde hemos llegado con los anti-TNF y qué nos ofrecen los nuevos biológicos en los mismos escenarios clínicos.

En este capítulo revisaremos los resultados de los estudios clínicos iniciales que han llevado a la aprobación de infliximab y adalimumab, así como los resultados de los estudios de vida real y de los conocimientos acumulados durante estos años de uso.

Por qué casi siempre los anti-TNF son la primera opción de tratamiento en la EC

Eficacia a corto y largo plazo

En 1997 se publicó el estudio fundamental que confirmó la eficacia del anticuerpo monoclonal quimérico anti-TNF cA2 para el tratamiento de los pacientes con enfermedad de Crohn moderada-grave que no habían respondido o eran intolerantes a los tratamientos previos. El estudio multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo incluía 108 pacientes que se aleatorizaron en cuatro grupos similares para recibir una única dosis de placebo y de 5, 10 o 20 mg de cA2 por kilogramo de peso. Los resultados en cuanto a respuesta clínica (reducción de 70 puntos o más en el valor del Crohn Disease Activity Index [CDAI] inicial) se valoraron a las cuatro semanas, obteniendo una respuesta del 81% en el grupo de pacientes que habían recibido dosis de 5 mg por kilogramo frente al 17% de los pacientes del grupo placebo. En cuanto a la remisión clínica (CDAI inferior a 150 puntos) se consigue en el 33% de los pacientes tratados con las diferentes dosis del anticuerpo frente al 4% del grupo placebo. La conclusión del estudio era que una única infusión de cA2 era efectiva a corto plazo para tratar pacientes con enfermedad de Crohn moderada-grave sin respuesta a otros fármacos³.

Posterior a esa fecha, en 2002, se publicaron los resultados del estudio ACCENT I que demostraba el beneficio del tratamiento de mantenimiento con infliximab en los pacientes que habían respondido a una dosis única inicial del mismo fármaco. Se trataba de un estudio controlado y aleatorizado que incluía a 573 pacientes a los que se administró una dosis de IFX de 5 mg por kilogramo y se evaluó su respuesta a las dos semanas. Los 335 pacientes respondedores fueron aleatorizados a tres grupos de tratamiento determinado que correspondían a placebo y dosis de mantenimiento con 5 y 10 mg por kilogramo de peso y analizados para el objetivo primario de eficacia a las semanas 30 y 54. Los resultados fueron concluyentes con que el tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas era superior a placebo en mantener la remisión y la respuesta por periodos largos de tiempo con un excelente perfil de seguridad y tolerancia⁴.

Los resultados del estudio ACCENT I (Tabla 1.I) se referían a enfermedad luminal o inflamatoria sin fístulas, por lo que en 2005 se publican los resultados del estudio

Tabla 1.I. ACCENT I. Resultados de infliximab (dosis de 5 mg/kg cada 8 semanas) en el tratamiento de mantenimiento de la enfermedad de Crohn

	Semana 30	Semana 54
Respuesta	51%	38%
Remisión	38,9%	28,3%

ACCENT II (Tabla 1.II) que evaluaba la eficacia y seguridad del tratamiento con IFX en pacientes adultos con enfermedad de Crohn y, al menos, una fístula enterocutánea o perianal activa, quienes habían respondido a un régimen de inducción de tres dosis y a quienes se mantenían con dosis repetidas de IFX o placebo cada 8 semanas. A la semana 54, casi el doble de pacientes en tratamiento con IFX mantenían el cierre o la ausencia de drenaje de sus fístulas en relación a placebo⁵. Un análisis posterior de estos resultados también ha confirmado una reducción del 50% en el número de hospitalizaciones, en los días de estancia hospitalaria y en las cirugías mayores en el grupo de pacientes en tratamiento de mantenimiento con IFX⁶.

Estos buenos resultados de IFX en población adulta con enfermedad activa tanto luminal como penetrante se han confirmado en la población pediátrica en los estudios REACH y REACH OL, aunque en ellos no se evalúa específicamente la enfermedad penetrante. De todas formas, se ha publicado un subanálisis del estudio REACH que incluye un grupo de pacientes con enfermedad perianal de inicio o que han desarrollado síntomas perianales durante el curso de su enfermedad

Tabla 1.II. ACCENT II. Resultados de infliximab en la enfermedad perianal a dosis y frecuencias estándar

	Semana 54
Respuesta*	46,2%
Respuesta completa**	36,3%

^{*}Reducción del 50% o más en el número de fístulas que drenan

^{**}Ausencia de fístulas

luminal. Los resultados de este subgrupo de pacientes, aunque limitados por el número pequeño de casos, muestran respuesta de hasta el 70% a las 54 semanas de seguimiento, cifras que son similares en varios grupos pequeños de casos publicados y a los resultados de pacientes adultos del estudio ACCENT II^{7,8}.

La historia natural de la enfermedad de Crohn lleva a complicaciones estenosantes o fistulizantes que precisan cirugía en más de la mitad de los pacientes. Tras esa cirugía, la recurrencia de la enfermedad es la norma, de forma que entre el 70 y 90% de los pacientes operados desarrollan nuevas lesiones en la anastomosis al año de la cirugía.

El otro anti-TNF, adalimumab, vino a resolver algunos de los problemas de pacientes que estaban en tratamiento con IFX. Por una parte, hasta un tercio de los pacientes desarrollaban intolerancia o pérdida de respuesta y por otra, la novedosa administración subcutánea del biológico y su teórico mejor perfil inmunogénico (sin reacciones infusionales) lo situaban como una interesante opción de tratamiento en aquellos pacientes que optaban por la autoadministración.

La eficacia del fármaco ha sido validada con el estudio CLASSIC I (Tabla 1.III), que valoraba la respuesta en la inducción y remisión en pacientes con EC activa luminal moderada-grave (CDAI > 220). En este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo se incluyeron 299 pacientes que no habían recibido previamente tratamiento anti-TNF α . La conclusión del estudio es que ADA era superior a placebo para inducir la remisión en pacientes con EC moderada-grave que no habían recibido tratamiento previo con anti-TNF. El régimen de dosis más eficaz establecido tras este estudio fue de 160/80 miligramos⁹.

Tabla 1.III. Resultados del estudio CLASSIC I de inducción de la respuesta clínica y de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn no expuestos previamente a infliximab y tratados con adalimumab en esquema 160/80

	Semana 4
Respuesta	49%
Remisión	36%

Si ADA era capaz de mantener la remisión a largo plazo, se evaluó con el estudio CLASSIC II, un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, controlado con placebo, realizado en un grupo de 276 pacientes que habían completado el tratamiento de inducción en el estudio CLASSIC I. Todos ellos fueron tratados con adalimumab en régimen abierto con dosis de 40 mg en la semana 0 y 2. Los 55 pacientes en remisión (CDAI de menos de 150) fueron aleatorizados de nuevo para recibir adalimumab en dosis de 40 mg cada 2 semanas, 40 mg semanal o placebo durante 56 semanas. Al final del estudio un 79% de los pacientes tratados con 40 mg cada 2 semanas y un 83% de los tratados con la dosis semanal estaban en remisión frente al 44% de los tratados con placebo. Tras este estudio, ADA demostró la capacidad de mantener en remisión a los pacientes con EC moderada-grave que no han recibido tratamiento previo con otros anti-TNF¹⁰.

Un problema clínico no infrecuente en los pacientes que inician o siguen tratamiento con IFX es la pérdida de respuesta o intolerancia a IFX. El interrogante sobre la eficacia de ADA en estos casos se valoró en el estudio GAIN, el primer estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo donde se incluyeron 325 pacientes intolerantes o con fallo secundario a IFX, a quienes se les inducía con ADA y se valoraban a las 4 semanas. Los resultados demuestran que ADA conseguía inducir la remisión con una frecuencia tres veces mayor que el placebo en pacientes con intolerancia o pérdida de respuesta a infliximab, sin efectos adversos graves¹¹.

Dos aspectos importantes para el buen manejo de ADA fueron planteados en el estudio CHARM, un estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se incluyeron 854 pacientes con EC moderada-grave. La primera cuestión era evaluar la eficacia y la seguridad de la administración de dos regímenes diferentes de ADA (40 mg/semana o 40 mg/quincena) frente a placebo en el mantenimiento de la remisión y la segunda planteaba si la eficacia de ADA dependía del tratamiento previo con otro anti-TNF.

El estudio CHARM (Tabla 1.IV) no encontró diferencias en los porcentajes de remisión ni respuesta en función de si los pacientes habían recibido previamente IFX o no; y los autores también concluyeron que el régimen de tratamiento del grupo tratado con ADA 40 mg/semana presentaba cifras más altas de remisión que el grupo tratado con 40 mg/quincena, aunque no existían significación estadística entre ellos¹²

Tabla 1.IV. Resultados del estudio CHARM, mantenimiento de la remisión y de la respuesta clínica con adalimumab 40 mg en semanas alternas

	Semana 26	Semana 56
Respuesta	52%	41%
Remisión	40%	36%

Un subanálisis del CHARM ha valorado si el tratamiento precoz condiciona una mejor evolución del paciente con EC, encontrando mejores datos de remisión y respuesta (59%) en los pacientes con una duración de la enfermedad menor a 2 años. En el estudio de extensión ADHERE encuentran que los pacientes tratados con ADA mantuvieron la remisión clínica a lo largo de los 3 años de tratamiento con mejoría de los parámetros de calidad de vida¹³.

Un subanálisis del CHARM y el ADHERE evaluó el mantenimiento de la remisión en pacientes con enfermedad de Crohn que estaban en remisión al finalizar el ensayo CHARM y encontraron que el 54% de quienes mantenían la remisión al año de tratamiento, la seguían manteniendo a los 4 años y que la incidencia de efectos adversos durante este tiempo permanecía estable¹⁴.

Eficacia en el tratamiento de las formas complejas: enfermedad perianal, recurrencia postquirúrgica

La **enfermedad perianal** es uno de los fenotipos más agresivos con los que se puede manifestar la enfermedad de Crohn, ya que presenta una elevada morbilidad y una disminución muy importante en la calidad de vida. La aparición de los anti-TNF supuso un gran cambio en el tratamiento de la enfermedad perianal, dada su mayor eficacia respecto al resto de tratamientos convencionales como ha demostrado el estudio ACCENT II de mantenimiento con IFX durante 54 semanas con una reducción importante del número de hospitalizaciones y cirugías^{3,4}, y a la falta de estudios de entidad con las nuevas moléculas. Se ha valorado la eficacia de adalimumab en el tratamiento de la enfermedad perianal en un estudio de Castaño-Milla et al, que incluye 46 pacientes *naïve* a biológicos, de los cuales tenían fístula compleja un 86%. En los resultados a los 6 meses, el

72% de los pacientes presentaron respuesta al tratamiento (54% en remisión y 18% con respuesta parcial), mientras que a los 12 meses el 49% de los pacientes presentaron respuesta (41% se mantenían en remisión y 8% presentaron respuesta parcial). Entre los pacientes con fístula compleja los porcentajes de respuesta fueron del 66% a 6 meses, y del 39% a 12 meses. La presencia de fístulas complejas fue el único factor predictor de peor respuesta al tratamiento con adalimumab. Los autores concluyeron que el tratamiento con adalimumab es eficaz en el tratamiento de las fístulas perianales en pacientes con EC que nunca habían sido tratados con fármacos anti-TNF14.

Dentro del estudio CHARM se ha realizado un análisis sobre el 15% de los pacientes que presentaban enfermedad perianal con cierre de las fístulas en el 30% de los pacientes en el grupo de tratados con ADA frente al 13% del grupo placebo, en la semana 56.

Todos estos datos, tanto de IFX como de ADA, son buenos con respecto a resultados previos con antibióticos, corticoides, inmunosupresores o cirugía, pero no dejan de ser bastante desalentadores. En los últimos años se han logrado resultados mejores y más duraderos en el control de la enfermedad perianal con la combinación de IFX y tratamiento quirúrgico que con cualquiera de ellos por separado¹⁶.

La **recurrencia postquirúrgica** es la norma tras la cirugía y así entre el 70 y 90% de los pacientes operados desarrollan nuevas lesiones en la anastomosis al año de la cirugía.

En pacientes que han sido sometidos a resección íleo-cecal por su enfermedad de Crohn, la introducción temprana de IFX reduce de forma significativa la recurrencia postquirúrgica endoscópica, aunque no clínica, como se ha demostrado en un estudio con 297 pacientes y con tiempo de seguimiento de 4 años aleatorizados en dos grupos de tratamiento con IFX o placebo^{17,18}.

La prevención de la recurrencia postquirúrgica constituye un reto fundamental en el manejo de estos pacientes, para el que aún no hemos encontrado fármacos con una clara eficacia a largo plazo. Tras la aparición de los fármacos anti-TNF y a raíz de los buenos resultados obtenidos con infliximab en la prevención de la recurrencia postquirúrgica en una población heterogénea en cuanto al riesgo de recurrencia, se planteó posteriormente la utilización de ADA en este escenario.

Savarino et al en un ensayo clínico, aleatorizado en 51 pacientes con EC a los que se les había realizado resección íleo-cólica, compara ADA con azatioprina (AZA) y mesalazina en un seguimiento de dos años. Los resultados mostraron que la recurrencia endoscópica era del 83% en los pacientes tratados con mesalazina, 64% con AZA y del 6,3% en los pacientes tratados con ADA. La recurrencia clínica aparece en el 12,5% de los pacientes tratados con ADA frente al 64,7% con AZA y del 50% con mesalazina¹⁹. Resultados similares se han confirmado en un subanálisis del estudio POCER que compara las tasas de recurrencia endoscópica tras cirugía en 101 pacientes tratados con ADA o inmunosupresores tiopurínicos. La recurrencia endoscópica a los 6 meses de la cirugía era del 45% en el grupo de pacientes tratados con tiopurínicos frente al 21% de los tratados con ADA²⁰.

El estudio español APPRECIA valora la eficacia de ADA en la prevención de la recurrencia postquirúrgica en la EC. Es un ensayo clínico aleatorizado, multicéntrico, con simple ciego que incluye 84 pacientes en dos grupos de tratamiento; uno con metronidazol durante 3 meses y azatioprina de mantenimiento; y el otro con metronidazol durante 3 meses y adalimumab de mantenimiento. El objetivo primario era la valoración de la recurrencia endoscópica al año, utilizando la clasificación de Rutgeerts modificada y excluyendo a los pacientes con un valor i2a o inferior. Después de 52 semanas de tratamiento no encuentran diferencias ni en los índices endoscópicos ni en los índices de resonancia magnética en cuanto a la reaparición de lesiones en ninguna de las dos ramas y, por ello, los autores concluyen que ADA no es más eficaz que azatioprina para la prevención de la recurrencia postquirúrgica endoscópica en pacientes no seleccionados por su riesgo de recurrencia²¹.

Eficacia en las manifestaciones extraintestinales

Muchas de las manifestaciones extraintestinales de la EC comparten el mismo mecanismo dependiente del TNF al igual que la propia enfermedad intestinal, lo que también constituye otro factor a tener en cuenta a la hora de posicionar los anti-TNF en pacientes con manifestaciones extraintestinales. Existen multitud de estudios y comunicaciones sobre el papel de los anti-TNF en el tratamiento de las diversas manifestaciones articulares, esqueléticas, oculares o sobre la piel. Muchas o la mayoría de estas entidades siguen un curso paralelo al de la EC y son menos las que siguen una evolución independiente pero, en ambos casos, el papel de los anti-TNF es prioritario como demuestra una excelente revisión sistemática reciente que concluye que los anti-TNF pueden ser alternativas eficaces para las

manifestaciones musculoesqueléticas, de la piel y ojos, y puede ofrecer algún beneficio en la corrección del metabolismo óseo, en el control de la anemia y en las manifestaciones vasculares²².

Seguridad

La seguridad de los anti-TNF ha sido un tema importante de debate. Con IFX se ha visto que las reacciones infusionales, las infecciones y los tumores eran los aspectos de seguridad que más preocupaban. La administración subcutánea de ADA evitaba el primer problema, pero mantiene, al igual que IFX, el mismo riesgo que para los otros dos. Sin embargo, la experiencia acumulada durante todos estos años, los programas de control de vacunas y enfermedades latentes, así como los planes de cribado de las neoplasias más frecuentes, han conducido a una situación de riesgo mínimo. Como ya se ha demostrado, el uso concomitante de otros fármacos, en especial los corticoides, aumentan significativamente el riesgo de complicaciones e infecciones graves²³⁻²⁶.

Al igual que IFX, el perfil de seguridad de ADA se recoge perfectamente en un estudio que agrupa a un gran número de pacientes con diversas enfermedades autoinmunes, incluyendo la enfermedad de Crohn, con un seguimiento de 12 años sin observar un aumento en el número de neoplasias o infecciones graves²⁷. Un metanálisis que incluye 13 ensayos clínicos con IFX o ADA tampoco pone en cuestión la seguridad de estos anti-TNF²³.

Dentro del apartado de seguridad merece especial atención el embarazo y la lactancia. Los anti-TNF son moléculas grandes, con un gran peso molecular y esto, entre otras razones, evita el paso de la barrera placentaria hasta el segundo-tercer trimestre del embarazo, razón por la que existe la recomendación de suspender el fármaco durante ese periodo del embarazo, a partir de la semana 24-26, siempre valorando el riesgo-beneficio de dicha medida. La experiencia y la evidencia son bastante limitadas, pero tanto IFX como ADA están catalogados por la Food and Drug Administration (FDA) como fármacos de categoría C (bajo riesgo). El paso de la barrera placentaria incrementa los niveles de anti-TNF en el recién nacido, por lo que en esos casos no está recomendada la vacunación con virus vivos durante los 6 primeros meses de vida. No hay datos concluyentes sobre la presencia de estos fármacos en la leche materna, pero no parece importante su presencia, ya que la absorción no se hace por vía digestiva²⁸⁻³².

Calidad de vida

Uno de los aspectos que en los últimos años ha presentado relevancia en la valoración integral del paciente con enfermedad inflamatoria intestinal es su percepción de salud, un concepto subjetivo que se puede medir mediante entrevistas o cuestionarios específicos. Los fármacos biológicos han contribuido a mejorar y mantener la calidad de vida de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, que es uno de los objetivos principales en el tratamiento de esta patología.

La calidad de vida de los pacientes con enfermedad de Crohn ha sido evaluada en el estudio EFICADEC que valoraba la calidad de vida antes y después de comenzar tratamiento con ADA. En el momento basal, los pacientes presentaban de media una calidad de vida de 0,56 (en una escala de 0 a 1) que en el primer mes de tratamiento se incrementó hasta 0,67 y a los 3 meses a 0,72, nivel que se mantiene a lo largo de un año de tratamiento.

Un trabajo español plantea si la remisión después de un año de tratamiento con agentes anti-TNF logra la normalización de su calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) y concluye que la mayoría de los pacientes con una respuesta sostenida a adalimumab o infliximab normalizan su percepción de la salud, alcanzándose de forma más significativa normalmente en la colitis ulcerosa en comparación con la EC³³.

Por otra parte, otro de los parámetros que afectan a la calidad de vida de los pacientes es la rapidez en la mejoría de sus síntomas. El estudio observacional RAPIDA, de Casellas et al, es un ensayo clínico fase 4 realizado en pacientes con EC moderada-grave en quienes ha fracasado al tratamiento convencional con corticoides o inmunodepresores y que son tratados con ADA. En este ensayo clínico se muestra que la remisión clínica con ADA se alcanza en el 50% de los pacientes en la segunda semana de tratamiento y que la respuesta clínica se alcanza a los 4 días en el 62,5% de los pacientes y en el 71% en la primera semana de tratamiento con adalimumab.

Farmacoeconomía

La no existencia de tratamientos curativos en la EC y su naturaleza crónica lleva a presentar un elevado consumo de recursos sanitarios, teniendo en cuenta que, durante la evolución de la enfermedad, se pueden presentar complicaciones

que, en muchos casos, llegan a requerir hospitalizaciones e intervenciones quirúrgicas. Todo ello tiene una gran repercusión no solo en la vida familiar, laboral y social del paciente, sino también en los aspectos que condicionan considerablemente su percepción de salud y calidad de vida, así como en los gastos sanitarios.

Dentro de los costes de la enfermedad de Crohn, la factura farmacéutica alcanza en estos momentos el 50% del coste directo cuando hace apenas 10 años suponía el 20%. A este importante incremento determinado por los fármacos biológicos, habría que contraponerle la reducción de un grupo importante de gasto como son las hospitalizaciones y las cirugías^{34,35}. Una variable importante a la hora de analizar el gasto farmacéutico es la tasa de intensificación que alcanza fácilmente el 23% durante el primer año de tratamiento³⁶. El estudio EFICADEC, un estudio observacional, multicéntrico y prospectivo valora una cohorte de 126 pacientes con EC naïve para biológicos. Se utiliza como variable de efectividad un CDAI < 150 y el trabajo tiene como objetivo conocer los costes, la efectividad, la utilidad y la eficiencia en el manejo clínico y terapéutico de la EC con ADA en la práctica clínica habitual en España. En el trabajo se relaciona la actividad clínica con los costes globales tanto directos (recursos sanitarios) como indirectos (pérdidas de productividad) y demuestra que adalimumab es estadísticamente efectivo con una mejora en las variables clínicas y en la calidad de vida desde el primer mes del tratamiento, la cual se mantiene estable hasta los 12 meses. También confirma que el tratamiento disminuye el consumo de recursos sanitarios en comparación con el consumo en los 12 meses anteriores al inicio del tratamiento, así como una mejora significativa de la calidad de vida. En el análisis coste-utilidad se demuestra que se han ganado 15,4 AVAC (años de vida ajustados por calidad de vida) por cada 100 pacientes que recibieron tratamiento con adalimumab durante un año³⁷.

La reciente comercialización de los fármacos biosimilares, la aparición de nuevos fármacos dirigidos a otras dianas terapéuticas y la intensa competencia dentro de la industria farmacéutica harán que el apartado de gasto farmacéutico dentro de la factura general de la enfermedad vaya a variar significativamente en los próximos años. Los medicamentos anti-TNF y sus biosimilares están llamados a ser el referente de gasto sanitario con el que todos los nuevos productos tengan que compararse. Tanto vedolizumab como ustekinumab han aumentado notablemente el gasto farmacéutico sin mejorar de manera significativa las tasas de remisión clínica, remisión libre de esteroides o la respuesta clínica.

Enseñanzas de la experiencia en el manejo de los anti-TNF

La enfermedad de Crohn es crónica, recurrente y progresiva por lo que debemos intentar mitigar o adelantarnos a los periodos de actividad, lo cual implica conocer y saber situar en el momento más oportuno, adecuado o eficaz los fármacos de los que disponemos³⁸. Durante estos años, hemos aprendido a prescribir tanto los inmunosupresores como los agentes anti-TNF de una forma precoz para prevenir el daño estructural que ya es irreversible. Es el concepto de «ventana de oportunidades», el momento en el que podemos extraer el máximo beneficio de estas terapias. En la práctica clínica habitual, hemos tratado con estos medicamentos a pacientes con fracasos previos a distintos regímenes terapéuticos y con daños intestinales totalmente irreversibles, con muy escasos beneficios. Es lo que se ha denominado estrategia step-up en la que se usaba el anti-TNF al final de la escalada terapéutica, justo antes de la decisión quirúrgica. Sin embargo, este modo de actuar ha ido modificándose con el tiempo y más tras los resultados del estudio que compara esta estrategia de escalada con el modo top-down donde, en casos seleccionados, se comienza el tratamiento con los agentes biológicos (anti-TNF) y, en función de los resultados, se desciende de forma progresiva³⁹. Una estrategia intermedia, y que creemos que es la más utilizada hoy en día, corresponde a la llamada step-up acelerada, en la que la escalada terapéutica clásica es mucho más rápida y temprana con el inicio más precoz de inmunosupresores en combinación con esteroides, así como de biológicos, generalmente en combinación con inmunomoduladores¹⁰. El uso combinado de los inmunomoduladores y de agentes anti-TNF ha sido ampliamente evaluado tanto como para evitar el desarrollo de inmunogenicidad como para potenciar la remisión clínica, como se ha visto en los resultados del estudio SONIC⁴⁰

En los ensayos clínicos CLASSIC I-II, CHARM y GAIN no se encontraron diferencias significativas entre pacientes con o sin asociación de inmunosupresores a ADA a la hora de valorar la respuesta a la inducción y mantenimiento. En el estudio abierto, prospectivo y aleatorizado DIAMOND, se valora la eficacia de ADA y azatioprina en 176 pacientes con EC en dos grupos *naïve* para las dos medicaciones, un grupo con terapia combinada y otro grupo en monoterapia con ADA. El objetivo primario era la remisión clínica a la semana 26. No encontraron diferencias entre ambos, pero como objetivo secundario se valoró endoscópicamente a los pacientes, encontrando que en la semana 26 había una disminución del índice

de actividad endoscópica SES-CD a 7,8 (6,3-9,3) en el grupo de monoterapia y a 5,7 (4,1-7,2) en el grupo de terapia combinada 41 .

Los objetivos terapéuticos se han modificado a lo largo del tiempo y, además de la remisión clínica, ahora se plantea alcanzar la curación mucosa para disminuir teóricamente las complicaciones y la cirugía de la enfermedad. El estudio EXTEND es un ensayo prospectivo, doble ciego y controlado con placebo que incluye a 135 pacientes con EC íleo-cólica moderada-grave que presentaban lesiones endoscópicas antes del inicio del estudio. El objetivo del estudio era valorar la eficacia de ADA en la inducción y mantenimiento de la cicatrización mucosa. La conclusión del estudio es que los pacientes en tratamiento con ADA no mostraban lesiones en la mucosa en comparación con el grupo placebo⁴². El tiempo de evolución de la enfermedad y, por lo tanto, el comienzo del tratamiento en la ventana terapéutica eficaz condiciona la respuesta al tratamiento. Colombel et al, en un subanálisis del mismo estudio EXTEND, concluyen que los pacientes que alcanzan la remisión profunda tienen mejor evolución al año que los pacientes que no la alcanzan⁴³.

Todas estas referencias apuntan a que el tratamiento precoz con anti-TNF tiene beneficios a largo plazo al alterar la evolución o la historia natural de la enfermedad. Queda por definir o determinar qué tipo de pacientes serían candidatos para este modo de terapia más agresiva, o cuál es el momento para aplicarla o para disminuir la intensidad del tratamiento. Se han identificado diversas variables que indican enfermedad más agresiva, con peor pronóstico, como son la edad temprana, la presencia de enfermedad perianal y la necesidad de esteroides sistémicos en el momento del diagnóstico. Otros factores de mal pronóstico implican la extensión y gravedad de la afectación determinada endoscópicamente, así como las localizaciones en sitios no habituales 44.45.

Otras de las estrategias en el tratamiento de la EC y que a su vez es uno de los nuevos paradigmas terapéuticos es el llamado *treat to target* o tratamiento por objetivos. El estudio CALM es un estudio multicéntrico, en fase 3 que evaluó 244 pacientes adultos con enfermedad de Crohn de reciente aparición (menos de 2 años de evolución), con actividad moderada-grave, *naïve* para biológicos e inmunomoduladores y endoscópicamente activa. En este estudio se comparan dos grupos de 122 pacientes cada uno tratados de igual manera con adalimumab. En un grupo el tratamiento se fue ajustando en función de la sintomatología clínica, mientras que

en el otro se tuvo en cuenta, además de los parámetros clínicos, los resultados de los biomarcadores de inflamación (calprotectina fecal y proteína C reactiva). Se observó que, en el grupo tratado en función de los marcadores, un 46% de los pacientes alcanzaron la curación de la mucosa en la semana 48 de tratamiento, mientras que en el otro grupo el porcentaje de curación fue significativamente menor (30%).

El estudio CALM, es el primero en demostrar que una estrategia de monitorización estrecha basada en biomarcadores (calprotectina fecal o PCR), logra mejores resultados clínicos y endoscópicos en la EC en comparación a un manejo clínico basado simplemente en la evaluación de síntomas. Queda por ver en futuros estudios, como remarcan los autores, si esta estrategia de ajuste del fármaco biológico en función de la clínica y de los biomarcadores es eficaz a largo plazo a la hora de evitar el daño intestinal, las cirugías y las hospitalizaciones⁴⁶.

Conclusiones

Los medicamentos anti-TNF siguen siendo la primera opción en una gran proporción de pacientes en el algoritmo de tratamiento de la enfermedad de Crohn y esta afirmación está avalada por seis evidencias. La primera es por su comprobada eficacia en la inducción y mantenimiento de la remisión de la enfermedad en estudios a corto y largo plazo, así como su eficacia en las formas complejas de la misma, como, por ejemplo, en la enfermedad perianal. En segundo lugar, por el perfil de seguridad mantenido en el tiempo. Otra característica de este grupo es que TNF es una diana que también participa en otras manifestaciones extraintestinales de la EC, por lo que su bloqueo tiene beneficios indudables en muchas de las manifestaciones de la enfermedad. En cuarto lugar, y no menos importante, por el perfil favorable de costes, revalorados con la aparición de los biosimilares. Otra evidencia es que, en el tiempo transcurrido desde la aparición de los anti-TNF, hemos aprendido a utilizarlos en combinación con otros fármacos y a optimizarlos mediante estrategias basadas en marcadores tanto clínicos como biológicos. Y, en último lugar, porque han demostrado que son capaces de mejorar la calidad de vida de los pacientes al permitir un control de la enfermedad.

La conclusión de los autores es clara: los fármacos anti-TNF siguen siendo la primera opción en el tratamiento de la enfermedad de Crohn en casi todos sus escenarios.

Bibliografía

- 1. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar; 104(3): 760-7.
- Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. Am J Gastroenterol. 2011 Apr; 106(4): 674-84.
- Targan SR, Hanauer SB, van Deventer SJ, Mayer L, Present DH, Braakman T, et al. A short-term study of chimeric monoclonal antibody cA2 to tumor necrosis factor alpha for Crohn's disease. Crohn's Disease cA2 Study Group. N Engl J Med. 1997 Oct 9; 337(15): 1029-35.
- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, Mayer LF, Schreiber S, Colombel JF, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*. 2002 May 4; 359(9317): 1541-9.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med. 2004 Feb 26; 350(9): 876-85.
- 6. Lichtenstein GR, Yan S, Bala M, Blank M, Sands BE. Infliximab maintenance treatment reduces hospitalizations, surgeries, and procedures in fistulizing Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2005 Apr; 128(4): 862-9.
- Crandall W, Hyams J, Kugathasan S, Griffiths A, Zrubek J, Olson A, et al. Infliximab therapy in children with concurrent perianal Crohn disease: observations from REACH. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2009 Aug; 49(2): 183-90.
- 8. Ruemmele FM, Veres G, Kolho KL, Griffiths A, Levine A, Escher JC, et al. Consensus guidelines of ECCO/ESPGHAN on the medical management of pediatric Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Oct; 8(10): 1179-207.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh D, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. *Gastroenterology*. 2006 Feb; 130(2): 323-33; quiz 591.
- Sandborn WJ, Hanauer SB, Rutgeerts P, Fedorak RN, Lukas M, MacIntosh DG, et al. Adalimumab for maintenance treatment of Crohn's disease: results of the CLASSIC II trial. Gut. 2007 Sep; 56(9): 1232-9.
- Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Colombel JF, Panaccione R, et al. Adalimumab induction therapy for Crohn disease previously treated with infliximab: a randomized trial. Ann Intern Med. 2007 Jun 19; 146(12): 829-38.
- 12. Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Enns R, Hanauer SB, Panaccione R, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. *Gastroenterology*. 2007 Jan; 132(1): 52-65.

- 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 Apr; 7(3): 213-21.
- Panaccione R, Colombel JF, Sandborn WJ, D'Haens G, Zhou Q, Pollack PF, et al. Adalimumab maintains remission of Crohn's disease after up to 4 years of treatment: data from CHARM and ADHERE. Aliment Pharmacol Ther. 2013 Nov; 38(10): 1236-47.
- Castano-Milla C, Chaparro M, Saro C, Barreiro-de Acosta M, Garcia-Albert AM, Bujanda L, et al. Effectiveness of adalimumab in perianal fistulas in Crohn's disease patients naive to anti-TNF therapy. J Clin Gastroenterol. 2015 Jan; 49(1): 34-40.
- Yassin NA, Askari A, Warusavitarne J, Faiz OD, Athanasiou T, Phillips RK, et al. Systematic review: the combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014 Oct; 40(7): 741-9.
- Regueiro M, Schraut W, Baidoo L, Kip KE, Sepulveda AR, Pesci M, et al. Infliximab prevents Crohn's disease recurrence after ileal resection. *Gastroenterology*. 2009 Feb; 136(2): 441-50 e1; quiz 716.
- Regueiro M, Feagan BG, Zou B, Johanns J, Blank MA, Chevrier M, et al. Infliximab Reduces Endoscopic, but Not Clinical, Recurrence of Crohn's Disease After Ileocolonic Resection. *Gastroenterology*. 2016 Jun; 150(7): 1568-78.
- 19. Savarino E, Bodini G, Dulbecco P, Assandri L, Bruzzone L, Mazza F, et al. Adalimumab is more effective than azathioprine and mesalamine at preventing postoperative recurrence of Crohn's disease: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2013 Nov; 108(11): 1731-42.
- De Cruz P, Kamm MA, Hamilton AL, Ritchie KJ, Krejany EO, Gorelik A, et al. Crohn's disease management after intestinal resection: a randomised trial. *Lancet*. 2015 Apr 11; 385(9976): 1406-17.
- Lopez-Sanroman A, Vera-Mendoza I, Domenech E, Taxonera C, Vega Ruiz V, Marin-Jimenez I, et al. Adalimumab vs Azathioprine in the Prevention of Postoperative Crohn's Disease Recurrence. A GETECCU Randomised Trial. J Crohns Colitis. 2017 Oct 27; 11(11): 1293-301.
- Peyrin-Biroulet L, Van Assche G, Gomez-Ulloa D, Garcia-Alvarez L, Lara N, Black CM, et al. Systematic Review of Tumor Necrosis Factor Antagonists in Extraintestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017 Jan; 15(1): 25-36 e27.
- Zhang D, Xiong B, Li X, Xu T, Yu M. Meta-analysis: Serious Adverse Events in Crohn's Disease Patients Treated with TNF-alpha Inhibitors. *Hepatogastroenterology*. 2013 Jan 23; 60(126): 1333-42.

- 24. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Chen DM, et al. Serious infections and mortality in association with therapies for Crohn's disease: TREAT registry. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006 May; 4(5): 621-30.
- 25. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Langholff W, et al. Drug Therapies and the Risk of Malignancy in Crohn's Disease: Results from the TREAT™ Registry. Am J Gastroenterol. 2014 Feb; 109(2): 212-23.
- Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Price S, et al. Serious Infection and Mortality in Patients with Crohn's Disease: More Than 5 Years of Follow-Up in the TREAT™ Registry. Am J Gastroenterol. 2012 Sep; 107(9): 1409-22.
- 27. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP. Adalimumab: long-term safety in 23 458 patients from global clinical trials in rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, psoriasis and Crohn's disease. *Ann Rheum Dis.* 2013 Apr; 72(4): 517-24.
- 28. Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, Barreiro-de Acosta M, Bermejo F, Iglesias E, et al. Safety of thiopurines and anti-TNF-alpha drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2013 Mar; 108(3): 433-40.
- 29. Dubinsky M, Abraham B, Mahadevan U. Management of the pregnant IBD patient. *Inflamm Bowel Dis.* 2008 Dec; 14(12): 1736-50.
- 30. van der Woude CJ, Ardizzone S, Bengtson MB, Fiorino G, Fraser G, Katsanos K, et al. The second European evidenced-based consensus on reproduction and pregnancy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015 Feb; 9(2): 107-24.
- 31. Lichtenstein GR, Feagan BG, Mahadevan U, Salzberg BA, Langholff W, Morgan GJ, et al. Pregnancy Outcomes Reported During the 13-Year TREAT™ Registry: A Descriptive Report. Am J Gastroenterol. 2018 Jul 19. [En prensa]
- 32. Narula N, Al-Dabbagh R, Dhillon A, Sands BE, Marshall JK. Anti-TNF-alpha therapies are safe during pregnancy in women with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Oct; 20(10): 1862-9.
- 33. Casellas F, Robles V, Borruel N, Torrejon A, Castells I, Navarro E, et al. Restoration of quality of life of patients with inflammatory bowel disease after one year with anti-TNF-alpha treatment. *J Crohns Colitis*. 2012 Oct; 6(9): 881-6.
- 34. Bodger K. Economic implications of biological therapies for Crohn's disease: review of infliximab. *Pharmacoeconomics*. 2005; 23(9): 875-88.
- Rubenstein JH, Chong RY, Cohen RD. Infliximab decreases resource use among patients with Crohn's disease. J Clin Gastroenterol. 2002 Aug; 35(2): 151-6.
- Ginard D, Khorrami S, Perez-Carazo L, Tavio-Hernandez E, Lopez-Sanroman A, García-Alvarado M, et al. Eficacia y efectividad de la terapia biológica en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Estudio EFIFECT. Gastroenterol Hepatol. 2016 Jun-Jul; 39(6): 369-76.

- 37. Saro C, Ceballos D, Munoz F, De la Coba C, Aguilar MD, Lazaro P, et al. Resources Utilization and Costs the Year Before and After Starting Treatment with Adalimumab in Crohn's Disease Patients. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Jul; 21(7): 1631-40.
- 38. Armuzzi A, De Pascalis B, Fedeli P, De Vincentis F, Gasbarrini A. Infliximab in Crohn's disease: early and long-term treatment. *Dig Liver Dis*. 2008 Jul; 40(Suppl 2): S271-9.
- D'Haens G, Baert F, van Assche G, Caenepeel P, Vergauwe P, Tuynman H, et al. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet*. 2008 Feb 23; 371(9613): 660-7.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2010 Apr 15; 362(15): 1383-95.
- 41. Matsumoto T, Motoya S, Watanabe K, Hisamatsu T, Nakase H, Yoshimura N, et al. Adalimumab Monotherapy and a Combination with Azathioprine for Crohn's Disease: A Prospective, Randomized Trial. J Crohns Colitis. 2016 Nov; 10(11): 1259-66.
- Rutgeerts P, Van Assche G, Sandborn WJ, Wolf DC, Geboes K, Colombel JF, et al. Adalimumab Induces and Maintains Mucosal Healing in Patients with Crohn's Disease: Data from the EXTEND Trial. Gastroenterology. 2012 May; 142(5): 1102-1111.e2.
- 43. Colombel JF, Rutgeerts PJ, Sandborn WJ, Yang M, Camez A, Pollack PF, et al. Adalimumab induces deep remission in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Mar; 12(3): 414-22 e5.
- 44. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre JP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 2006 Mar; 130(3): 650-6.
- 45. Allez M, Lemann M, Bonnet J, Cattan P, Jian R, Modigliani R. Long term outcome of patients with active Crohn's disease exhibiting extensive and deep ulcerations at colonoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2002 Apr; 97(4): 947-53.
- Colombel JF, Panaccione R, Bossuyt P, Lukas M, Baert F, Vanasek T, et al. Effect of tight control management on Crohn's disease (CALM): a multicentre, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2018 Dec 23; 390(10114): 2779-89.

Capítulo 2

Antintegrinas: vedolizumab en enfermedad de Crohn

AUTORES:

María Teresa Diz-Lois Palomares

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario A Coruña. A Coruña.

Javier Castro Alvariño

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. Ferrol.



Resumen

La enfermedad de Crohn (EC) es en muchas ocasiones progresiva e incapacitante, con posibilidad de complicaciones graves. A pesar de la introducción de los tratamientos biológicos anti-TNF, más de la mitad de los pacientes no responde o pierde respuesta. Por ello se han investigado otras dianas terapéuticas.

El vedolizumab es un anticuerpo antintegrina, que bloquea la migración linfocitaria a tejidos intestinales inflamados. Los estudios pivotales GEMINI II y III, demostraron su eficacia en un doble escenario, pacientes con pérdida de respuesta a anti-TNF o pacientes *naïve* a anti-TNF.

Desde su publicación, tenemos ya datos de eficacia y seguridad a largo plazo, y datos de práctica clínica real, que confirman sus buenos resultados. Con todo ello, se ha convertido en la actualidad ya en un fármaco «clásico». No obstante, se perfila un grupo de pacientes que puede tener especialmente mayores beneficios en la eficacia y seguridad.

Los mejores resultados se consiguen en pacientes *naïve* a anti-TNF, como es habitual con la mayoría de los nuevos tratamientos que han surgido tras la introducción de los biológicos. El grupo de pacientes con fallo a varios tratamientos representa un gran reto, ya que incluye a los procesos más graves, con peor evolución y mayores complicaciones.

En cuanto a seguridad, el vedolizumab tiene uno de los mejores perfiles, sin evidencia de mayor riesgo de infecciones oportunistas ni graves frente al grupo placebo, o mayor riesgo de neoplasias, lo que se relaciona con su mecanismo de acción. Los datos sobre infecciones intestinales son más variables, pues se ha encontrado en algún estudio un aumento de infecciones por *Clostridium difficile* que no se ha confirmado en otros. Por ello, se podrían beneficiar del tratamiento frente a otras opciones los grupos de pacientes con mayor riesgo de infecciones o neoplasias, que son los pacientes más añosos, o con antecedentes de neoplasia o infecciones graves o de repetición.

En el futuro, es previsible la incorporación de nuevos tratamientos a los ya clásicos para la EC, con diferentes mecanismos de acción, mayor eficacia que el placebo y distintos perfiles de seguridad que permitan elegir la mejor opción de respuesta y seguridad individualmente para cada paciente.

Recientemente, expertos de nuestro país han realizado un informe de posicionamiento terapéutico avalado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EICI) de origen inmunitario, pero de etiología desconocida. Con frecuencia es un proceso recurrente, fistulizante, abscesificante, fibrosante, deformante y progresivo con complicaciones que pueden ser graves y comorbilidades relevantes.

El aumento de la inflamación parece surgir de la interacción entre varios protagonistas, entre los que se encuentran los distintos componentes de la inmunidad innata, la microbiota intestinal y elementos potenciales, como los linfocitos T *helper* Th1 y Th17, pero también LFT reguladores y de otros tipos, contribuyendo a la cascada de múltiples moléculas inflamatorias que median el proceso. Una variedad de citocinas inflamatorias y antinflamatorias participan en la patogenia de la EICI y otras enfermedades inmunitarias, de las que el factor de necrosis tumoral (TNF) es la más conocida inicialmente.

En 1993 aparece infliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico anti-TNF, resultado de la mejoría en el conocimiento fisiopatogénico de las enfermedades inmunitarias, unido al avance técnico en la fabricación de anticuerpos monoclonales desde células *in vitro* con técnicas de recombinación de ADN. Se consiguió con ello un cambio en el manejo y control de las enfermedades inmunitarias crónicas, demostrando su eficacia en artritis reumatoide (AR) y poco después en la EC.

La fabricación de anticuerpos monoclonales se constató como un método certero de control del mecanismo fisiopatológico en enfermedades inmunitarias crónicas, iniciando una revolución en la práctica clínica habitual. Sin embargo, desde su aparición se ha visto que una proporción de entre el 10 y el 30% de los pacientes con EICI no responden, y un 30% pierden la respuesta durante los primeros 12 meses, por lo que ha sido necesaria la búsqueda de tratamientos con otros mecanismos de acción. Adicionalmente, la tasa de recurrencia de la actividad inflamatoria tras su supresión es del 40% anualmente. En lo que respecta a seguridad, los anti-TNF pueden tener efectos adversos significativos como

infecciones graves, incluyendo tuberculosis, malignidad (cáncer de piel), reacciones paradójicas inmunitarias similares a psoriasis, enfermedades desmielinizantes y descompensación cardiaca.

Poco después del desarrollo del primer anti-TNF, surge natalizumab, un anticuerpo con otra vía diferente de actuación¹. Natalizumab es un anticuerpo que bloquea la subunidad α 4 de las integrinas. Estas integrinas están presentes en los linfocitos que migran al tracto intestinal (integrina α 4 β 7), pero también a otros tejidos como el SNC (integrina α 4 β 1), mediante su unión con MAdCAM1 y VCAM1 endotelial respectivamente, impidiendo su bloqueo la migración¹²². Natalizumab demostró eficacia en esclerosis múltiple (EM) y en la EC.

Para EC, en los estudios ENACT-1 de inducción no se cumplió objetivo primario (salvo en el análisis exploratorio secundario en el grupo de pacientes con PCR elevada), pero sí en el ENACT-2 para mantenimiento. En el estudio ENCORE posterior, se demostró eficacia en la inducción con una respuesta (disminución de CDAI > 70) en la semana 8 mantenida en la semana 12 en el 48% frente al 32% del grupo placebo (objetivo primario)². Sin embargo, se asoció más adelante con la posibilidad de efectos secundarios graves del SNC (leucoencefalopatía multifocal progresiva), lo que limitó su uso en la práctica. La Food and Drug Administration (FDA) lo aprobó solo para casos refractarios y la EMA no lo llegó a autorizar en EC.

Aunque se introducen a continuación otros anticuerpos anti-TNF también eficaces para la EC (adalimumab, certolizumab), el desarrollo de anticuerpos contra otras dianas terapéuticas, eficaces en otras enfermedades autoinmunes, no ha sido fructífero —por ineficacia en ensayos clínicos—, ni aplicable en la práctica clínica real —por los efectos secundarios comentados en el caso de natalizumab—, en la EICI hasta fechas recientes. Encontramos hoy en día ensayos con vedolizumab específicamente para EICI tras los resultados positivos de natalizumab, pero corrigiendo su punto débil.

Mecanismo de acción. Vía de las integrinas

Las integrinas son receptores glucoprotéicos del grupo de las CAMs (cell-surface adhesion molecules) de los leucocitos y otros cuerpos celulares, que les permiten interaccionar con las células endoteliales o la matriz extracelular a través de ligandos, provocando la migración hacia los tejidos¹⁻³. Los leucocitos intravasculares

circulantes se dirigen hacia un tejido por medio de un proceso de varias fases (desaceleración, rodamiento, adhesión y migración) que se produce a través de estas integrinas. Con su bloqueo, se impide la fase de migración de nuevas células inflamatorias a los tejidos afectados, inhibiendo proceso importante en el mantenimiento de la inflamación

Son heterodímeros formados por una subunidad alfa y otra beta, diferentes según la estructura. Se conocen 18 subunidades alfa y 7 subunidades beta, habiéndose caracterizado por su combinación al menos 24 heterodímeros, con distintas funciones. La expresión de integrinas específicas dirige a la célula a un tejido concreto. En particular en los linfocitos se expresan las siguientes integrinas:

- α4-β1: presente en la mayoría de los leucocitos, que provoca la migración a SNC, médula ósea y piel, mediante la unión preferentemente con VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) en el endotelio vascular.
- αΕ-β7: presente en los linfocitos T intraepiteliales, linfocitos T reguladores, células dendríticas, mastocitos; que se unen al ligando E-cadherina epitelial, reteniendo a estas células en el tracto gastrointestinal, pulmones o piel.
- α4β7: expresada preferentemente por linfocitos T CD4+ memoria del tracto gastrointestinal.

La integrina $\alpha 4\beta 7$ es el ligando de la molécula de adhesión MAdCAM1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*), del grupo de la superfamilia de inmunoglobulinas de moléculas de adhesión celular (IgCAMs), predominante en el endotelio de la vasculatura intestinal, en las vénulas postcapilares de las placas de Peyer y otros tejidos linfoides asociados a la mucosa, por la que se produce su migración al tejido intestinal extravascular (Fig. 2.1). Este ligando MAdCAM1 no está presente en endotelio del SNC.

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que bloquea la subunidad α 4, afectando a las integrinas α 4 β 7 y α 4- β 1. Por ello, afecta a la migración leucocitaria al tejido intestinal, a través de su bloqueo de α 4 β 7, y también a otros tejidos, a través de su bloqueo de α 4 β 1, como el SNC. Esto le confiere efecto en enfermedades como se ha comentado en la EM y la EC^{1,2}. No es específico del tracto intestinal, pero por ello también parece relacionarse con la aparición de encefalopatía multifocal progresiva (EMP), que parece ocurrir al disminuir la

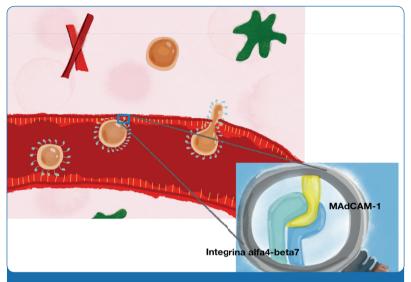


FIGURA 2.1. Los linfocitos intravasculares gut-homing, portadores en la membrana de la integrina $\alpha 4\beta 7$, migran al espacio extravascular al unirse con MAdCAM-1, expresado en las células endoteliales del tracto intestinal.

inmunidad antiviral del SNC frente a la reactivación del virus John Cunningham (VJC) latente. Se han confirmado más de 500 casos de EMP entre 138.800 pacientes expuestos a natalizumab, la mayoría con EM.

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado fabricado por células murinas *in vitro*, que bloquea el heterodímero $\alpha 4\beta 7$ de la membrana de linfocitos B y T²⁻⁴. No bloquea las subunidades $\alpha 4$ o $\beta 7$ de otros heterodímeros ($\alpha 4$ - $\beta 1$ o αE - $\beta 7$). Los linfocitos que tienen esta integrina son los denominados *gut-homing*, migrantes al tracto intestinal. Por ello se trata de un anticuerpo con acción específica a ese nivel. Se ha visto que no afecta al recuento ni porcentaje linfocitario del líquido cefalorraquídeo en un estudio de fase 1 en individuos sanos. Por ello, parece superado el problema que generaba bloquear la vía general de la subunidad $\alpha 4$, que presenta natalizumab (riesgo de EMP).

Existen otros anticuerpos y tratamientos, aún en desarrollo para la EC, que bloquean esta vía de tráfico de las células inflamatorias a tejidos inflamados, como

etrolizumab (anticuerpo monoclonal IgG1 contra subunidad beta7), abrilumab (anticuerpo monoclonal IgG2 anti- α 4 β 7) o anticuerpos anti-MAdCAM-1².

Eficacia

Estudios pivotales

De los estudios en fase I y II se ha pasado a los principales estudios pivotales de vedolizumab en EC: GEMINI II y III^{5,6}, publicados en 2013 y 2014, que demostraron su eficacia en un doble escenario, pacientes con pérdida de respuesta a anti-TNF o pacientes *naïve* a anti-TNF (Tablas 2.I y 2.II).

Inducción

El estudio inicial, GEMINI II⁵, incluye la mitad de pacientes refractarios a anti-TNF (no respondedores primarios, pérdida secundaria de respuesta o intolerantes), demostrando, en el grupo global, mayor remisión en la semana 6 que el placebo, aunque con efectos modestos (14,5% frente al 6,8% respectivamente) y sin demostrar mayor respuesta CDAI-100 en este punto, también objetivo primario (Tabla 2.I). Esto se puso en probable relación con la mayor gravedad y refractariedad de los pacientes respecto a los estudios de desarrollo de los anti-TNF, un mecanismo de acción posiblemente demorado y una mayor lentitud de actuación en la afectación transmural típica de la EC.

El estudio GEMINI III⁶ incluye a una mayoría de pacientes con refractariedad a anti-TNF (76%). El objetivo primario de remisión en la semana 6 fue definido específicamente en el grupo de pacientes refractarios (n 315), pero no fue estadísticamente diferente al grupo placebo. En análisis exploratorio y no formal, debido a la ausencia de diferencia en el objetivo primario, sí se encontraron diferencias en objetivos secundarios que incluyen la remisión en la semana 10 en el grupo de refractarios a anti-TNF (Tabla 2.I). Los datos sugieren que el tiempo para valorar la remisión es más bien en la semana 10, y no en la semana 6, sobre todo en el grupo de pacientes refractarios. Por otro lado, los resultados en el grupo global de pacientes sí que mostró mayor remisión en la semana 6 respecto al grupo placebo, debido a la mejor respuesta de los pacientes *naïve*. El grupo de pacientes refractarios a anti-TNF tenía mayor duración de la enfermedad y mayor daño estructural, lo que pudo influir en la menor respuesta.

Tabla 2.I. Resultados de inducción en estudios pivotales GEMINI II y III					
		GEMINI III n 416			
	GEMINI II	GEMINI III anti-TNF refractarios	GEMINI III		
n (% refractarios a anti-TNF)	368 (49,8%)	315 (100%)	416 (76%)		
Respuesta semana 6 respecto a placebo	31% vs 26% (p ns) objetivo primario	39,2% vs 22,3% (p 0,001)	39,2% vs 22,7% (p 0,0002)		
Remisión semana 6 respecto a placebo	14,5% vs 6,8% (p < 0,05) objetivo primario	15,2% vs 12,1% (p ns) objetivo primario	19,1% vs 12,1% (p 0,048)		
Respuesta semana 10 respecto a placebo		46,8% vs 24,8% (p < 0,05)	47,8% vs 24,2% (p < 0,0001)		
Remisión semana 10		26,6% vs 12,1%	28,7% vs 13%		

En análisis posteriores a los ensayos pivotales, se analizó la respuesta y remisión en pacientes refractarios a anti-TNF y *naïve* a anti-TNF, con datos de eficacia en ambos grupos, pero significativamente mayor en el grupo *naïve* (ver más adelante en factores predictores de respuesta)⁷.

(p < 0.05)

(p < 0.0001)

Mantenimiento

respecto a placebo

Los resultados del mantenimiento, analizados sobre el grupo con respuesta en la semana 6 (disminución CDAI > 70 puntos) a la inducción, y los respondedores de una segunda cohorte abierta (GEMINI II, mantenimiento) son también mejores que el placebo (Tabla 2.II). Al inicio, en este grupo hay un 30-35% de pacientes en remisión. Se consigue una remisión al año entre 36-39%, frente al 21% en el grupo placebo. Las diferencias son significativas desde la semana 28, en el contexto de pérdida de efecto del vedolizumab en el grupo placebo. Sin embargo, el porcentaje de remisión mantenida (remisión en > 80% de los puntos de revisión, con remisión en la última visita) no fue superior al grupo placebo (16-21% frente al 14% en los grupos de vedolizumab frente a placebo, p NS).

Tabla 2.II. Resultados de mantenimiento en estudio pivotal GEMINI II y análisis post hoc GEMINI II y III

	GEMINI II		GEMINI II y III post hoc	
	GEMINI II n 461	GEMINI II grupo refractarios a anti-TNF	Anti-TNF naïve n 516	Anti-TNF refractarios n 960
Remisión semana 52-	39% y 36,4%	28% y 27,3%	48,9% vs 26,8%	27,7% vs 12,8%
Grupo VDZ* c/8 sem	vs 21,6%	vs 12,8%		
VDZ c/4 sem versus	(p < 0,05)	(p < 0,03)		
placebo				
Respuesta CDAI-100	43,5% y 45,5%			
semana 52	vs 30,1%			
Grupos VDZ c/8 sem,	(p < 0,01)			
VDZ c/4 sem versus				
placebo				
*VDZ: vedolizumab.				

Un grupo de no respondedores en la semana 6 (n 412) continuaron con vedolizumab cada 4 semanas y estuvieron en seguimiento hasta la semana 52, pero la mayoría discontinuaron por efectos secundarios o falta de respuesta (n 343).

Largo plazo

Se realizó un seguimiento a largo plazo de todos estos pacientes para análisis de seguridad en el estudio LTS-GEMINI (LTS study: long term safety study), en el que también se analiza la eficacia a largo plazo en 1.297 pacientes tratados. Incluye a los pacientes de los estudios GEMINI y de varias cohortes abiertas de estudios de seguridad y complementarias, en los que posteriormente se pasa a una fase abierta de tratamiento con vedolizumab 300 mg cada 4 semanas durante 152 semanas⁸. Hay que tener en cuenta que se trata de un análisis secundario, dado que el estudio no está diseñado para ello, y carece de grupo placebo. Para analizar el mantenimiento de la eficacia más allá de las 52 semanas, se elige el subgrupo de pacientes con respuesta a vedolizumab del estudio de mantenimiento GEMINI II (grupo que alcanza mayor seguimiento). La respuesta es del 94% (113/120) en la

semana 104 y del 97% (68/70) en la semana 152, con una remisión del 83 y 89% respectivamente. En el análisis excluyeron a los pacientes sin datos en ese punto temporal o que abandonaron el estudio. En el análisis, incluyendo a todos los pacientes con respuesta a vedolizumab del GEMINI II (n 145), la remisión se mantiene en un 69 y 43% a las semanas 104 y 152.

Se estudió también la eficacia en la intensificación y en el retratamiento. Un grupo de pacientes en tratamiento cada 8 semanas, con ausencia de respuesta, pérdida de respuesta o necesidad de tratamiento de rescate, tras iniciar vedolizumab cada 4 semanas pasó de un 39% de respuesta en el momento de inclusión en el estudio LTS a un 54% (31/57) en la semana 28 y 35% (20/57) en la semana 100. La remisión también aumentó tras el aumento de dosis, de 4% (2/57) al inicio al 23% (13/57) en la semana 28, y 19% (11/57) en la semana 100.

En cuanto al retratamiento en el grupo de pacientes que tras la inducción perdió respuesta al pasar al grupo placebo en el mantenimiento del GEMINI II, la remisión tras el retratamiento con vedolizumab 300 mg cada 4 semanas pasa del 9% (5/59) en la semana 0 del estudio LTS, al 48% (28/59) en la semana 28.

Curación mucosa

En el estudio de seguridad a largo plazo GEMINI-LTS, se valoró la respuesta endoscópica en un grupo pequeño de pacientes (n 24)⁹. Se observó curación mucosa con ausencia de ulceraciones en un 29% (7/24) y curación mucosa e histológica en un 21% (5/24), en un seguimiento mediano de 3,2 años.

Los resultados de un nuevo estudio con el objetivo de medir la curación mucosa (VERSIFY) se presentaron en el congreso de la ECCO 2018¹⁰. Se valoró la respuesta endoscópica a las 26 semanas en 101 pacientes con EC moderada-grave sin respuesta a tratamiento convencional o anti-TNF tratados con vedolizumab. Los resultados muestran eficacia en distintas medidas de respuesta endoscópica y curación mucosa, mayor en el grupo *naïve* a anti-TNF (Tabla 2.III).

Experiencia en práctica clínica real

Desde su aprobación, ya se han publicado varias experiencias en estudios multicéntricos retrospectivos y de cohortes en seguimiento, incluido un metanálisis de dichos resultados

Tabla 2.III. Resultados de curación mucosa en semana 26 del estudio VERSIFY

	Grupo global	Anti-TNF <i>naïve</i> (n 46)	Anti-TNF refractarios (n 55)
Remisión endoscópica SES-CD ≤ 4	12%	20%	6%
Respuesta endoscópica (disminución ≥ 50% SES-CD)	25%	28%	22%
Curación mucosa sin úlceras	15%	24%	7%

Los estudios ya publicados se encuentran resumidos en la Tabla 2.IV.

El US-VICTORY Consortium, publicó en una revisión retrospectiva en 2016 la evolución de 212 casos con enfermedad de Crohn en varios centros de EE. UU.¹¹. El 90% eran refractarios a anti-TNF. Los datos muestran una remisión y respuesta en un porcentaje sustancial de pacientes (Tabla 2.IV), aunque con eficacia inicialmente muy discreta (en la semana 6) que aumenta con el tiempo, y un tiempo mediano en alcanzar respuesta de 19 semanas (rango de 10-38), lo que indica la tendencia en estos pacientes refractarios a una respuesta más lenta y a la necesidad de una mayor espera para evidenciar respuesta en práctica clínica. Analizaron también datos sobre curación mucosa en 141 pacientes, con 20% y 63% de curación mucosa a los 6 y 12 meses respectivamente, cifras que mejoran los resultados de los estudios pivotales, pero de modo retrospectivo. Se encontraron como predictores de peor respuesta la actividad basal grave de la EC, la presencia de enfermedad perianal, el estado de fumador (activo o exfumador respecto a nunca fumador), o fallo previo a anti-TNF.

Existen más experiencias publicadas en EE. UU, de tres centros de Boston^{12,13}, y de Washington¹⁴. Este último grupo valoró prospectivamente en un grupo de 30 pacientes con EC el cambio en índices de actividad, no la variable cualitativa de respuesta o remisión, por lo que no tenemos esos datos. Valoraron la curación mucosa, como la ausencia de ulceraciones tras la inducción (a partir de la semana 6), que fue de un 30% de los casos (n 27 para valoración endoscópica), con un

Tabla 2.IV. Experiencia publicada en práctica
clínica con vedolizumab en la inducción

		N	Momento de valoración	Respuesta (%)	Remisión (%)
Shelton et al 2015	Boston, dos centros	42/88	Semana 6 (n 42) Semana 14 (n 88)	59,5% 48,9%	35,7% 23,9% 18,2% RCLE
Dulai et al 2016	US-VICTORY Consortium	212	Semana 6	41%	11%
Amiot et al 2016	GETAID 2016	173	Semana 6 Semana 14	57% 64%	32% 36% 30,6% RCLE
Baumgart et al 2016	Alemania multicéntrico	97	Semana 14	61%	23,7% 19,3% RCLE
Kopylov et al 2016	Israel multicéntrico	130	Semana 14	35%	29,2% RCLE
Eriksson et al 2017	Suecia multicéntrico	147	Semana 14	37%	42,2% 34,7% RCLE
Engle et al 2017	Metanálisis 2017	621	Semana 6 Semana 14	54% (IC 41-66) 49% (IC 37-51)	22% (IC 13-35) 32% (IC 23-42)
Christensen et al 2018	Chicago	55	Semana 14	58%	38%

52% de casos con mejoría endoscópica (estimada con cierta subjetividad). El grupo de Allegretti valoró en el mantenimiento la remisión en la semana 54, pero solo de los pacientes en respuesta en la semana 14 (n 96), que mantienen una remisión a la semana 54 en el 52%. Estos autores encontraron el tratamiento combinado con inmunomodulador como predictor de respuesta clínica en la semana 54 (recordemos que es en el grupo de pacientes ya respondedores a la inducción), con OR 8,33 (IC 95% 2,15-32,2).

La cohorte francesa de GETAID publicó su experiencia tras la inducción (semanas 6 y 14) en 173 pacientes con EC tratados en 2014 mediante un programa de acceso temprano por uso compasivo¹⁵. También con una mayoría de pacientes

refractarios a anti-TNF (99%). Otra vez se observa que la eficacia aumenta con el tiempo, siendo algo mayor la remisión y respuesta en la semana 14 que en la semana 6. Las variables que se asociaron a menor probabilidad de remisión libre de esteroides a las 14 semanas fueron un índice de Harvey-Bradshaw mayor de 10, y el uso concomitante de esteroides.

Una cohorte alemana de 97 pacientes analizó la eficacia en la semana 14 tras la inducción, con una eficacia algo menor¹⁶. En otro estudio posterior hacen otro análisis de eficacia en el mantenimiento con solo parte de la cohorte inicial, añadiendo otros centros, en total 67 pacientes, con valoración al año de tratamiento¹⁷. Los datos fueron evaluados con imputación de no respondedores, e incluyen a los pacientes sin respuesta tras la inducción, por lo que muestran cifras menores respecto a otros estudios. Encontraron que la respuesta a la semana 14 fue predictor de remisión en la semana 54, con un 7% de remisión en la semana 54 en el grupo de pacientes sin respuesta en la semana 14 frente a un 50% en pacientes respondedores en la semana 14 (p 0,0003).

En Israel, el estudio multicéntrico¹⁸ con 130 pacientes con enfermedad de Crohn (97% refractarios a anti-TNF) también mostró resultados favorables tras la inducción, valorando sobre todo la remisión clínica libre de esteroides (RCLE) (Tabla 2.IV). Recientemente, también se presentó en ECCO 2018 otro estudio multicéntrico israelí¹⁹, donde se analizó retrospectivamente la respuesta en pacientes con EC *naïve* a anti-TNF (n 50), con 82% de respuesta clínica en la semana 14, y 64% en remisión clínica, 52% en remisión libre de esteroides, lo que mejora mucho los resultados respecto al grupo refractario a anti-TNF.

En el registro nacional sueco²⁰ también se analizó la respuesta de 147 pacientes con EC, 87% refractarios a anti-TNF, con resultados mostrados en la Tablas 2.IV y 2.V. Tras una mediana de seguimiento de 17 meses, el 58% de los pacientes permaneció en tratamiento con vedolizumab. 54% en remisión.

Un análisis sistemático en 2017 de 8 estudios publicados calculó de forma agrupada, con un total de 994 pacientes con EC, una remisión y respuesta en la inducción y el mantenimiento (Tablas 2.IV y 2.V, Fig. 2.2). Se observa cómo las variaciones del intervalo de confianza aumentan en las valoraciones a largo plazo, por la diferencia mayor en los estudios y menor número de pacientes²¹.

Tabla 2.V. Experiencia en práctica clínica con vedolizumab en el mantenimiento

		N	Momento de valoración	Respuesta (%)	Remisión (%)
Dulai et al 2016	US-VICTORY Consortium 2016	212	mes 6 (n 133) mes 12 (n 44) mes 18	32% 58%	18% 35% 54%
Stallmach et al 2016	Alemania multicéntrico	67	semana 54	25%	14/67 (21%)
Eriksson et al 2017	Suecia multicéntrico	68	semana 52	53%	
Engle et al 2017	Metanálisis 2017	347	semana 52	45% (IC 28-64)	32% (IC 12-62)
FINVEDO 2018	Finlandia cohorte nacional	108	mes 6	75% persisten con VDZ	28 pacientes en remisión clínica
Christensen et al 2018	Chicago	55	semana 30 semana 52	73% 56%	62%-44% RCLE* 51%-31% RCLE

*RCLE: Remisión clínica libre de esteroides.

Con posterioridad, se han comunicado y publicado más experiencias en vida real con vedolizumab para EC.

En Finlandia, también se realizó un análisis de la cohorte nacional de pacientes con EII (FINVEDO)²², incluyendo 108 pacientes con EC. A los 6 meses el 41,8% de los pacientes que persistían con vedolizumab (28/67) estaban en remisión clínica, y presentaron mejoría significativa de los *scores* endoscópicos (valorado en 17 pacientes, con descenso de SES-CD 5,5 puntos p 0,008).

En Chicago, se ha publicado en 2018 la experiencia prospectivamente en 94 pacientes con EC, pero solo 55 con actividad clínica previa al inicio de tratamiento²³. Muestran los datos de respuesta y remisión (Tablas 2.IV y 2.V), con aumento del porcentaje de remisión clínica y RCLE desde la semana 14 a la semana 30 (p 0,02), pero este beneficio se perdió en la semana 52. De 44 pacientes tienen datos

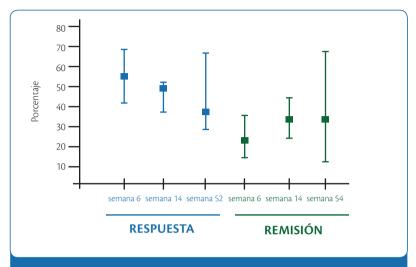


FIGURA 2.2. Resultados de respuesta y remisión con IC del 95% en un reciente metanálisis de estudios de práctica clínica real con vedolizumab en enfermedad de Crohn.

endoscópicos a los 6 meses aproximadamente, 30% de ellos alcanzaron curación mucosa. Se encontró mejoría del *score* endoscópico SES-CD, desde valores medianos de 12 (rango intercuartil 6-15) a 7 (rango intercuartil 1-12, p > 0,001) y también mejoría de los *scores* histológicos (p 0,016).

El grupo español de ENEIDA comunicó sus resultados en el congreso de la ECCO 2018, un grupo de 144 pacientes con EC, 94% refractarios a anti-TNF²⁴. En la semana 14 se obtuvo una respuesta en el 66% y una remisión del 48%. La probabilidad de remisión fue menor en pacientes con enfermedad grave y en pacientes con fracaso previo a anti-TNF. En este grupo se encontró menor respuesta entre pacientes con fracaso a dos o más agentes anti-TNF frente a fracaso de un anti-TNF. En otro análisis a largo plazo de 91 pacientes con EC del mismo registro ENEIDA, se encontró que el 83 y 64% de los pacientes con respuesta inicial mantuvieron el tratamiento tras uno y dos años respectivamente.

Predictores de respuesta (Tabla 2.VI)

Previos al tratamiento

Gravedad de la enfermedad

Varios de los estudios de práctica clínica real comentados previamente estudiaron las variables relacionadas con la respuesta, y en global se repite el hallazgo de una respuesta peor en los pacientes con actividad más grave, con índices de actividad mayores (índice de Harvey-Bradshaw), y valores mayores de PCR^{12,15,16,17,18,23}. Por otro lado, la exposición previa o el fracaso a anti-TNF, correlacionable con una enfermedad más complicada y prolongada es, por tanto, un factor de mala respuesta.

Menor tiempo de evolución de la enfermedad también fue un factor a favor de la respuesta a vedolizumab, lo cual se puede relacionar también con la gravedad de la enfermedad.

Anti-TNF previo

El tratamiento ha demostrado eficacia en los dos escenarios (pacientes con fracaso previo a anti-TNF y pacientes *naïve*), pero muchos datos en diferentes estudios

Tabla 2.VI. Factores predictores de respuesta a vedolizumab				
Probables factores predictores de respuesta	Posibles factores predictores de respuesta			
Anti-TNF naïve	Niveles valle altos de VDZ** durante inducción o en mantenimiento			
Menor gravedad de la enfermedad (IHB*, PCR)	Tratamiento inmunosupresor tiopurínico			
Menor tiempo de evolución de la enfermedad	Combinación con otros inmunosupresores/ anti-TNF			
Ausencia de enfermedad perianal				
No fumadores				
Respuesta en semana 6-14 (para el mantenimiento)				
**IHB: Índice de Harvey-Bradshaw. **VDZ: Vedolizumab.				

ya comentados confirman la refractariedad previa a anti-TNF como un factor asociado a peor respuesta.

En un análisis *post hoc* de los ensayos clínicos de desarrollo, GEMINI II y III, se estudiaron los datos agrupados por contacto previo con anti-TNF, con 516 pacientes *naïve* a anti-TNF y 960 pacientes refractarios a anti-TNF⁷. Para valorar los resultados hay que tener en cuenta que el grupo de pacientes refractarios a anti-TNF tiene una mayor duración de la enfermedad (10-11 años de media en el grupo de fracaso previo a anti-TNF, frente a 5-7 años de duración en el grupo *naïve*) y mayor antecedente de cirugía previa (aproximadamente 50% en el grupo de fracaso previo a anti-TNF, frente al 30% en el grupo *naïve*).

Tras la inducción con vedolizumab/placebo se observaron diferencias significativas en los dos grupos (*naïve* a anti-TNF y refractarios a anti-TNF) respecto a placebo, con mayor efecto en el grupo *naïve*:

- La respuesta fue más rápida y numéricamente mayor en el grupo naïve a anti-TNF, con una remisión en el grupo de vedolizumab superior a placebo ya a la semana 6 (remisión del grupo vedolizumab 22,7% frente al 10,6% en el grupo placebo), además de en la semana 10 (26,6% frente a 15,4%).
- En el grupo de pacientes refractarios a anti-TNF la remisión en la semana 6 en el grupo con vedolizumab no fue estadísticamente diferente que placebo, pero sí en la semana 10 (21,8% frente a 11% de pacientes en remisión en grupo tratado con vedolizumab frente a placebo).

En cuanto al mantenimiento, entre los pacientes respondedores en la semana 6, también se observó una mayor remisión a las 52 semanas en los pacientes *naïve* a anti-TNF, siendo los dos grupos estadísticamente superiores al grupo placebo:

- En el grupo de pacientes *naïve* a anti-TNF remisión del 48,9% con vedolizumab frente al 26,8% en el grupo tratado con placebo.
- En el grupo refractario a anti-TNF remisión del 27,7% con vedolizumab frente al 12,8% en el grupo tratado con placebo.

No se encontraron diferencias en la población con fracaso a un solo anti-TNF frente a fracaso de dos o más anti-TNF

Los datos de práctica clínica real confirman estos hallazgos^{11,17,18,24}. En algún grupo encontraron diferencias entre los pacientes con fracaso solo a un anti-TNF frente a fracaso de dos o más anti-TNF, con peor respuesta de estos últimos.

Enfermedad perianal

Varios estudios de los comentados encontraron la enfermedad perianal como predictiva de menor respuesta^{11,17}. Se comentan más adelante algunos resultados.

Otros

Recientemente se publicó un trabajo con técnica de microendoscopia confocal con vedolizumab marcado con fluoresceína, con la que se pueden detectar la presencia en células $\alpha 4\beta 7$ en la mucosa intestinal. La positividad de estas células pericriptales en la mucosa resultó predictor de respuesta al tratamiento con vedolizumab²⁵.

Durante el tratamiento

Respuesta semana 6-14

La respuesta tras la inducción resultó ser predictor de remisión al año de tratamiento, según describen algunos autores. Stallmach et al observaron que los pacientes en remisión, con respuesta o sin respuesta en la semana 14 presentaron una probabilidad de remisión al año de 54%, 50% y 6% respectivamente (p 0,0004). Una PCR menor en la semana 14 también se asoció con mayor probabilidad de remisión en la semana 54. La media de disminución de PCR (del momento basal a la semana 14) en los pacientes que alcanzaron la remisión a la semana 54, fue de $-0.35 \text{ mg/dl} (-0.25, -5.63)^{17}$.

Los estudios pivotales GEMINI estudiaron la remisión a largo plazo en el grupo de pacientes que habían respondido en la semana 6, pero, por otro lado, un análisis post hoc de los pacientes que no respondieron en esta semana 6 muestra cómo se puede rescatar a un grupo de respondedores tardíos continuando el tratamiento. También los datos en práctica clínica apuntan este hecho.

Por la existencia de este grupo de respondedores más tardíos, existe controversia en valorar la eficacia en la semana 6 con el fin de suspender el tratamiento en norespondedores en este punto, como valoraron los ensayos GEMINI. Parece más razonable valorar la eficacia en la semana 14, dada la dificultad en este punto de

que un paciente sin respuesta clínica (sin descenso de CDAI más de 70), vaya a conseguir la remisión a largo plazo.

Niveles valle de vedolizumah

Sería interesante poder conocer si los niveles de vedolizumab pueden predecir un resultado clínico y si este resultado se podría variar, en caso de corregirlos, aumentando la dosis. Sin embargo, esto es difícil de investigar con certeza, e incluso con biológicos en los que tenemos amplia experiencia clínica e investigadora el papel de los niveles es relativo, aunque en ciertas situaciones pueden respaldar la toma de decisiones por lo que se han incluido en diagramas de actuación, en situaciones de pérdida de respuesta.

Hay que tener en cuenta que la saturación de receptores $\alpha 4\beta 7$ de linfocitos T memoria parece que se consigue con niveles bajos de vedolizumab. Estudios de farmacocinética clínica indican que la vida media de eliminación de vedolizumab es de 25.5 días³.

Se han analizado niveles de vedolizumab en algunos estudios, con distintos hallazgos. En los análisis de los ensayos en fase III (estudios GEMINI), se observaron niveles en un rango amplio en la semana 6 y encontraron asociación de los cuartiles de los niveles en la semana 6 con la respuesta o remisión²⁶. No se ha encontrado un umbral de nivel que pueda predecir la remisión.

Un grupo francés publicó un grupo de 47 pacientes con EII, 31 de ellos con EC en el que prospectivamente recogieron niveles en la inducción (semana 0, 2 y 6), a los que se administraba dosis en caso de no conseguir respuesta en la semana 10 tras la dosis de la semana 6, manteniendo posteriormente dosis cada 4 semanas²7. No se encontró diferencia en los niveles en los respondedores y no-respondedores. Sin embargo, se encontró que concentraciones bajas en la semana 6 (< 18,5 μ g/ml) se correlacionaron con la necesidad de recibir dosis la semana 10 y cada 4 semanas. Tras la intensificación se logró respuesta clínica en todos los pacientes.

En un estudio retrospectivo reciente del grupo de Leuven en 179 pacientes consecutivos con EII (113 con EC) encontraron una relación de los niveles con la respuesta²⁸. La mayor actividad de la enfermedad y un IMC elevado se correlacionó con menores niveles de vedolizumab. Niveles valle de vedolizumab en la semana 2 mayores de 29,8 predijeron la remisión biológica (PCR normal) en la semana 6

para EC con una sensibilidad 73% y especificidad del 67%. Unos niveles en la semana 22 mayores a 13,6 µg/dl se asociaron a curación mucosa en la semana 22.

El grupo de Israel analizó prospectivamente un grupo de 106 pacientes con El, 67 de ellos con EC, correlacionando también los niveles de vedolizumab con la respuesta biológica (PCR) y clínica en la semana 6^{29} . No obstante, los niveles no se asociaron a remisión clínica en otros puntos temporales. Durante el mantenimiento, unos niveles mayores de vedolizumab se asociaron a PCR normal (mediana de 21,8 µg/ml) frente a los pacientes que no normalizaron PCR (mediana de 11,9 µg/ml). No hubo diferencias de respuesta en los niveles de los pacientes que precisaron y los que no precisaron dosis extra de inducción a la semana 10 por no respuesta en la semana 6. La albúmina baja se asoció con menores niveles de vedolizumab tras el análisis multivariante. Se observó igualmente una alta ocupación de receptor $\alpha 4\beta 7$ en linfocitos T memoria en sangre periférica y en intestino delgado, independientemente de la respuesta clínica o de los niveles de vedolizumab (altos o bajos).

Existe una doble lectura de los resultados de los niveles. Por un lado, pueden ser consecuencia de una alta actividad de la enfermedad y por otro lado pueden ser la causa de que la enfermedad no se logre controlar adecuadamente.

Por el momento, los datos sobre el papel de los niveles no son claros para decidir dosis extra en la inducción (semana 10) ni para predecir remisión tras la inducción o el mantenimiento.

Inmunosupresores

El tratamiento combinado se ha demostrado eficaz a la hora de disminuir la inmunogenicidad y recuperar respuesta en algunos pacientes en tratamiento con anti-TNF. En el caso de vedolizumab no hay evidencia de que esto ocurra. En los ensayos pivotales no se ha encontrado relación de la respuesta con el tratamiento combinado. Actualmente los datos apuntan a una baja inmunogenicidad y niveles de fármaco similares en pacientes con y sin tratamiento inmunosupresor combinado con vedolizumab. Tampoco en la mayoría de estudios en práctica clínica real se ha encontrado relación del tratamiento combinado y la respuesta clínica, excepto en algún estudio aislado, a favor de la combinación, como se ha comentado previamente¹³.

Tiempo de respuesta

En los ensayos pivotales se observa un retraso en la consecución de objetivos de respuesta y remisión en EC en la semana 6, lo que se ha puesto en relación con necesidad de mayor tiempo para resolver la inflamación transmural a causa del propio mecanismo acción, precisándose la inhibición de la migración de más células inflamatorias para que la inflamación ya presente pueda desaparecer. También, como apuntan muchos resultados, podría ser consecuencia de una respuesta más lenta en pacientes con fracaso previo a anti-TNF.

En el grupo de pacientes *naïve* a anti-TNF la respuesta parece observarse antes. Un análisis *post hoc* de los pacientes *naïve* de los ensayos pivotales GEMINI (EC n 206), consideró la respuesta clínica valorada como síntomas informados por el paciente (*patient reported outcome*) en las semanas 2 y 4, observando un mayor porcentaje de pacientes con disminución del dolor abdominal a un *score* \leq 1 y número de deposiciones líquidas \leq 3 en la semana 2 (15% frente 7% en grupo placebo) y en la semana 4 (23,8% frente a 10,3% en el grupo placebo)³⁰. En el grupo refractario a anti-TNF también se encontraron mejores resultados que con placebo, pero numéricamente la mitad que en el grupo *naïve*. Esto implicaría que vedolizumab puede conseguir una respuesta clínica significativa de forma relativamente rápida. Tras el análisis multivariante se correlacionó con una duración menor de 5 años de la enfermedad, el uso de corticoides basalmente y mayor actividad de la enfermedad.

Respondedores tardíos

Por otro lado, un grupo de pacientes de los ensayos pivotales no respondedores en la semana 6, que no entraron en análisis de eficacia a las 52 semanas, entraron en estudio a largo plazo con vedolizumab cada 4 semanas³¹. En este grupo se observa una respuesta y remisión del 16% y 6,8% en la semana 10, del 21,7% y 10,5% en la semana 14 y un 25,4% y 18,8% en la semana 52. Los respondedores tardíos en la semana 14 consiguieron una respuesta CDAI-100 del 54,5% y una remisión del 41,3% en la semana 52.

Pérdida de respuesta e intensificación

En el estudio en fase IV de seguridad a largo plazo, existe un grupo de pacientes del GEMINI II en los que se había perdido respuesta y pasaron a tratamiento

con vedolizumab cada 4 semanas en el GEMINI LTS, recuperando respuesta tal y como se comenta previamente⁸.

En práctica clínica real la experiencia en intensificación no ha sido suficientemente estudiada.

Inmunogenicidad

Se han descrito reacciones de infusión con vedolizumab, en menos de un 5% de casos.

Se han detectado anticuerpos antivedolizumab (AVA) en 56 de 1.434 pacientes (4%) en la semana 52 de los ensayos GEMINI I y II. En el estudio a largo plazo GEMINI-LTS no se detectó un aumento en la inmunogenicidad con el tiempo. En los pacientes con tratamiento inmunosupresor los anticuerpos antivedolizumab no fueron muy diferentes (3%).

En estudios en práctica clínica real, por el momento se confirma su baja inmunogenicidad. En un metanálisis de varios estudios de práctica clínica se observaron 8 pacientes que presentaron reacciones infusionales (0,006%). En un estudio prospectivo reciente de niveles comentado previamente, se detectaron AVA en el 17% de los casos durante la inducción y un 3% durante el mantenimiento, sin ningún impacto clínico²⁹.

Tratamiento combinado

Con inmunosupresores

Ya se ha comentado que el tratamiento inmunosupresor combinado (tiopurinas o metotrexato) no parece añadir beneficio en la mayoría de los estudios, pues no aumenta la respuesta ni afecta a una inmunogenicidad ya baja.

Por otro lado, se ha valorado el beneficio de añadir anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus), otro tipo de inmunosupresores de acción rápida, al tratamiento con vedolizumab, como complemento para conseguir una respuesta más temprana y mejorar el mantenimiento a largo plazo libre de anticalcineurínicos. El grupo de Chicago publicó la experiencia con datos de su registro prospectivo, en 9 pacientes con EC activa grave, con coinducción con ciclosporina (n 4) o tacrolimus (n 5) y vedolizumab³². Los 9 pacientes estaban hospitalizados durante

la inducción. Obtuvieron una respuesta del 67% (6 pacientes) a las 14 y 30 semanas, con 5, 4 y 3 pacientes en remisión a las 14, 30 y 52 semanas respectivamente. No detectaron ninguna complicación infecciosa grave. Se trataría de una opción para pacientes con enfermedad activa grave que no responden a esteroides ni anti-TNF

Con otros biológicos

El conocimiento fisiopatológico de la EC y el arsenal terapéutico empleado permiten pensar en la efectividad de combinar otros biológicos con vedolizumab. Es el caso de los anti-TNF, cuyo mecanismo de acción sobre la inflamación es inmediato con inducción de apoptosis de células inmunitarias activadas con TNF y la disminución de la formación de citocinas. Se ha visto que el tratamiento anti-TNF reduce la expresión de MAdCAM1, pero aumenta las células α 4 β 7 circulantes. Adicionalmente, pacientes sin respuesta a anti-TNF presentan un aumento en la expresión de MAdCAM1 y una disminución de células α 4 β 7 circulantes, probablemente por mayor migración a tejido intestinal. La combinación de mecanismos de acción podría aumentar la eficacia. En este sentido, existe un ensayo en marcha en Estados Unidos y Canadá de combinación de vedolizumab con adalimumab y metotrexato para pacientes con EC de alto riesgo (https://clinicaltrials. gov/ct2/show/NCT02764762).

Por el momento, en la práctica clínica, el tratamiento combinado de vedolizumab con otros tratamientos biológicos se limita a algunos casos aislados publicados, sobre todo en colitis ulcerosa (CU).

Efectos secundarios

Por el mecanismo de acción específico del vedolizumab a nivel intestinal, con menor inmunosupresión a nivel sistémico, es posible esperar menos efectos adversos.

Los efectos secundarios más comunes (5-10%) son nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio alto, tos, fiebre, náuseas, artralgias, cefalea y fatiga.

En los ensayos pivotales de desarrollo y en el estudio de seguridad a largo plazo (GEMINI-LTS) los efectos secundarios no fueron diferentes al placebo^{8,33}. En la práctica clínica real se han confirmado estos datos de seguridad²¹.

Infecciones

En concreto, en el análisis global de los estudios de desarrollo y de seguridad, la incidencia de infecciones ajustadas a la exposición fue de 63,5/100 pacientes-año en el grupo tratado con vedolizumab frente a 82,9/100 pacientes-año en el grupo placebo^{8,33}. Las infecciones graves tuvieron una incidencia de 4,3/100 pacientes-año en el grupo de vedolizumab frente al 3,8/100 pacientes-año en el grupo placebo.

En cuanto a la incidencia de tuberculosis, parece que el vedolizumab no afecta al mecanismo de defensa contra micobacterias y tan solo se han detectado 4 casos sobre 3.000 pacientes que han recibido tratamiento con el fármaco (0,1%).

En el metanálisis de estudios en vida real se reportan 43 casos de infección (3,4%)²¹. Entre las infecciones graves destacan dos casos de sepsis, un caso de encefalitis de causa desconocida y un caso de tuberculosis. Un caso de histoplasmosis diseminada en un paciente con tratamiento concomitante con metotrexato.

Infecciones intestinales

A pesar de que la tasa de infecciones globales fue menor en el grupo con vedolizumab, la incidencia de gastroenteritis (4/100 pacientes-año) e infección por *Clostridium difficile* (0,4/100 pacientes-año), aunque baja, fue mayor que en el grupo tratado con placebo (1,4/100 pacientes-año y 0,0/100 pacientes-año respectivamente), probablemente por el efecto inmunosupresor selectivo a nivel intestinal.

En el metanálisis de estudios en vida real se describen 4 casos de infecciones por *Clostridium difficile,* entre los casos de infecciones graves.

La significación de estos datos requiere una evaluación a más largo plazo.

Neoplasias

En el seguimiento de todos los pacientes en los ensayos con vedolizumab^{8,33}, solo se presentaron 18 casos de neoplasias, la más frecuente el CCR en 6 pacientes, menos de lo descrito en otras bases de datos en este tipo de pacientes; 5 pacientes presentaron cáncer de piel, 2 pacientes cáncer de pulmón, 2 pacientes cáncer genitourinario y un paciente un linfoma B.

Inmunitarios: respuesta a vacunas

También por el mecanismo de acción específico a nivel intestinal, parece que vedolizumab no afecta a la respuesta a vacunas sistémicas³⁴. Se ha visto en un ensayo randomizado de fase I en individuos sanos, que no está afectada la respuesta serológica tras la vacunación del VHB.

No obstante, sí que parece afectar a la respuesta a vacunas orales, observándose una disminución en la formación de anticuerpos tras la vacuna del cólera, que precisan de una respuesta inmunitaria intestinal.

Complicaciones postquirúrgicas

El mecanismo de acción selectivo del vedolizumab podría interferir en procesos inflamatorios naturales de curación intestinal como la cicatrización y prevención de infecciones en la recuperación tras una cirugía abdominal.

El grupo de la Mayo Clinic, tras analizar en una primera revisión las complicaciones postquirúrgicas en CU y EC expuestos a biológicos y hallar más infecciones en el grupo de vedolizumab (71 pacientes con EC)³⁵, amplió la revisión específicamente en pacientes con EC³⁶. Revisaron retrospectivamente la tasa de complicaciones postquirúrgicas (30 días tras la cirugía), exceptuando cirugías urgentes, en expuestos a vedolizumab en las 12 semanas previas (n 100), comparándolos con un grupo con exposición a anti-TNF (n 107) y sin exposición a biológicos en las 12 semanas previas a la cirugía (n 105). El grupo de vedolizumab presentó mayores niveles de PCR previos y mayor frecuencia de tratamiento inmunosupresor combinado (llamativamente el 49% en el grupo con vedolizumab, frente al 17% en el grupo con anti-TNF previo, p < 0,0001), con exposición comparable a esteroides (en torno a un 30% de pacientes). El tipo de cirugías fue diferente, con más cirugía pélvica o abdominopélvica (25% en el grupo expuesto a vedolizumab, 14% en el grupo expuesto a anti-TNF, y 5% en grupo no expuesto a biológicos, p < 0,001), frente a abdominal y más resecciones colorrectales frente a intestino delgado o ileocólicas en el grupo de vedolizumab (22%) frente a 14% en el grupo expuesto a anti-TNF y 9% en el grupo no expuesto a biológicos (p 0,02). Se realizaron asimismo menos anastomosis en el grupo de vedolizumab (48%) frente al 63% en el grupo expuesto a anti-TNF y 76% en el grupo no expuesto.

Los pacientes expuestos a vedolizumab presentaron un 32/100 de infecciones en los 30 días posteriores a la cirugía, 26/100 infecciones en el sitio de la cirugía, un número porcentualmente mayor que en los otros grupos (8% en el grupo expuesto a anti-TNF y 11% en el grupo no expuesto a biológicos). En conjunto, presentaron significativamente más infecciones superficiales, más separaciones mucocutáneas y más reingresos.

Tras el análisis univariante, la exposición a vedolizumab, un IMC elevado, la cirugía pélvica y el realizar menos anastomosis fueron predictores de infecciones del lecho quirúrgico. Con el análisis multivariante, solo la exposición a vedolizumab en el preoperatorio fue predictor de infección del lecho quirúrgico (OR 3,4; IC 95% 1,5-8,2; p 0,04).

Existen varias limitaciones en la interpretación de estos resultados, tanto por ser un análisis de un solo centro y retrospectivo, como por diferencias en la gravedad de la enfermedad en los distintos grupos. Aunque no se realizó análisis comparativo de la duración previa de la enfermedad y la necesidad de cirugías previas, con las características basales (99% fracaso previo a anti-TNF, mayor uso de inmunosupresores, mayor nivel de PCR en el grupo expuesto a vedolizumab) y de las cirugías realizadas (más cirugías pélvicas y colorrectales) podemos deducir una diferencia significativa en la gravedad de la enfermedad en los distintos grupos, con menor gravedad en el grupo no expuesto a biológicos y probablemente en el expuesto a anti-TNF frente al expuesto a vedolizumab. La propia gravedad de la enfermedad es un claro factor de riesgo para complicaciones postquirúrgicas.

Otros investigadores analizaron este problema sin hallar diferencias, aunque con menor número de pacientes. El grupo de Chicago estudió 40 pacientes con EC que habían recibido vedolizumab en las 4 semanas previas a la cirugía (eligen otro intervalo de exposición)³⁷. No detectan diferencias frente a un grupo de 129 pacientes con EC expuestos a anti-TNF y 250 pacientes con EC sin exposición a biológicos previamente a la cirugía. Se encontraron menos complicaciones infecciosas en el postoperatorio en el grupo de vedolizumab (3,1%; 14,7% y 13,6% en expuestos a vedolizumab, a anti-TNF y no expuestos a biológicos respectivamente, p 0,03). Como factores de riesgo para infecciones en los 30 días del postoperatorio, tras el análisis multivariante, encontraron el tratamiento con esteroides y una hemoglobina basal baja.

Se ha realizado un metanálisis con datos de cinco estudios en pacientes con EICI (CU y EC, no separadas por tipos de EICI por falta de datos) que evalúan las complicaciones postquirúrgicas en expuestos a vedolizumab (n 307), sin hallar asociación, con OR 1 (IC 95% 0,46-2,15) frente a no expuestos a biológicos (n 535) y OR 0,92 (IC 95% 0,44-1,92) frente a expuestos a anti-TNF (n 490)³⁸. Estos resultados están en contradicción con el estudio mayoritario de la Mayo Clinic donde los grupos expuestos a anti-TNF y sin exposición a biológicos tienen menor tasa de complicaciones, lo que quizá tenga relación con el número de pacientes incluidos. Sin embargo, dado que cuatro son estudios retrospectivos, y uno es un análisis *post hoc* de ensayo clínico randomizado, las conclusiones deben tomarse con precaución.

Existe un estudio prospectivo en marcha que examina las complicaciones postoperatorias en pacientes expuestos a vedolizumab (PUCCINI).

Situaciones especiales

Enfermedad perianal

Los datos en los ensayos pivotales son escasos, aunque recientemente se ha hecho un análisis exploratorio *post hoc* de resultados en EC perianal del estudio GE-MINI II en su fase de mantenimiento³⁹. Solo un grupo de 57 pacientes tenían una o más fístulas activas (n 39 con vedolizumab y 18 con placebo). A la semana 14 y 52, en el 28% y el 31% respectivamente se consiguió el cierre de la fístula, un porcentaje mayor frente al grupo que pasó al mantenimiento con placebo, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística.

Además, al igual que para otros tratamientos, la EC perianal parece ser por sí misma un factor de peor respuesta a vedolizumab.

Está en marcha un estudio en fase IV (ENTERPRISE) específicamente diseñado para ver la respuesta y curación de las fístulas perianales en la semana 30 de tratamiento con vedolizumab (https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02630966).

Manifestaciones extraintestinales

Dado el mecanismo selectivo de acción a nivel intestinal, se esperaría que el tratamiento con vedolizumab no mejorase especialmente las condiciones

inflamatorias extraintestinales, salvo quizás las que se asocien a la actividad intestinal. Una revisión de la cohorte GETAID (173 pacientes con EC y 121 pacientes con CU tratados con vedolizumab) investigó la eficacia sobre manifestaciones articulares (n 47) y en la piel (n 4)⁴⁰. En la semana 14 se observó una remisión completa en 52,2% de pacientes con artropatía, y en 3/4 de pacientes con manifestaciones cutáneas. A las 54 semanas 44,7% de los pacientes con artropatía permanecieron en remisión, así como 3/4 de pacientes con manifestaciones cutáneas. La remisión se asoció a la remisión clínica de los síntomas intestinales y con el inicio reciente de la artralgia o la artritis.

Por otro lado, el propio tratamiento con vedolizumab puede provocar como efecto secundario artralgias, y también manifestaciones cutáneas paradójicas. Este mismo estudio de GETAID describe durante el seguimiento de los pacientes tratados con vedolizumab la aparición de artritis en 34 casos (13,8%), y manifestaciones cutáneas paradójicas en 14 casos (4,8%).

Se ha sugerido que el bloqueo de la vía $\alpha 4\beta 7$ integrina podría provocar un cambio en la expresión de las integrinas. Recientemente se ha publicado un caso de un paciente con EC que durante el tratamiento con vedolizumab, tras recibir 3 dosis, presentó un síndrome inflamatorio pleuropulmonar⁴¹. Analizando los leucocitos de sangre periférica mediante citometría de flujo, se detectó una sobreexpresión de linfocitos con integrina $\beta 1$, necesaria para la migración linfocitaria a los pulmones. El paciente mejoró con prednisona. Este cambio en la expresión de integrinas se relacionó con el tratamiento con vedolizumab y pudo ser el detonante en el aumento de la inflamación en otros órganos. Sin embargo, en estudios previos *in vitro* no se vio alterada la producción de citocinas por parte de los linfocitos maduros en contacto con vedolizumab y estudios *in vivo* en primates no detectaron efectos sobre otras poblaciones celulares intravasculares, salvo un aumento de los linfocitos T memoria $\alpha 4\beta 7$ intravascular, a la vez que un descenso en linfocitos $\alpha 4\beta 7$ intestinales, quizá por un efecto de «secuestro» en el espacio intravascular.

Embarazo

Por el momento, la experiencia en el embarazo es escasa. VDZ cruza la placenta de forma similar a otros anticuerpos IgG1, y se detecta en el cordón y la sangre del neonato, con niveles aproximadamente del 50% a los detectados en la madre.

Se ha observado en estudios con animales que MAdCAM1 se expresa en vasos maternos durante el desarrollo placentario, por lo que es posible, a través de estos ligandos, que los monocitos $\alpha 4\beta 7$ tengan un papel importante en la tolerancia materno-fetal, pero no se sabe bien cómo el vedolizumab puede influir en su funcionamiento y en el desarrollo fetal.

En ensayos en animales con dosis subterapéuticas, no se han encontrado teratogenicidad, abortos, disminución del crecimiento intrauterino o alteración del desarrollo postnatal.

En los ensayos clínicos ocurrieron 27 embarazos⁴². Once nacidos vivos (el resto abortos electivos, espontáneos o no documentados), uno con agenesia congénita del cuerpo calloso en una mujer expuesta a una única dosis de vedolizumab estimada 79 días previamente a la fecha de concepción. Se han descrito más embarazos, tras la salida del fármaco al mercado, pero todavía con pocos datos.

Resultados recientemente presentados en ECCO 2018 incluyeron 23 embarazos, con 18 nacidos vivos, 2 interrumpidos y 5 en curso⁴³. La exposición a vedolizumab fue previa a concepción y durante el 1^{er}, 2º y 3^{er} trimestre en 4, 11 y 3 pacientes respectivamente. Doce pacientes expuestas estaban en remisión, presentando varias complicaciones: un caso de retardo del crecimiento intrauterino, un caso de eclampsia, dos casos de rotura prematura de membranas y dos malformaciones congénitas (displasia de cadera y estenosis valvular pulmonar). En conclusión, aunque se trata de un grupo pequeño, se detectan más complicaciones de lo habitual.

Por todo ello, sin disponer de nuevos datos, vedolizumab, si existen otras alternativas, quizá no sería el mejor tratamiento para mujeres con voluntad de embarazo.

Comparativa con anti-TNF/ustekinumab

Aunque los resultados en ensayos y práctica clínica muestran eficacia más o menos superponible en escenarios similares, no existen datos de comparación directa de vedolizumab con anti-TNF, pero existe algún análisis indirecto presentado en ECCO 2018.

Un grupo multicéntrico en EE. UU.⁴⁴ ha presentado datos comparativos mediante un análisis de nivelación del grado de propensión (*propensity score matching*) que consigue dos grupos con variables de comparación semejantes para 269 pacientes tratados con VDZ y 269 con anti-TNF. En el grupo global se observó mayor curación endoscópica a los 12 meses en el grupo de VDZ (50% frente a 41%; HR 1,67; IC 95% 1,13-2,47) y tendencia a mayor remisión clínica (38% frente a 34%; HR 1,27; IC 95% 0,91-1,78), pero no significativa. En el grupo de enfermedad de colon o ileocólica sí que se observó a los 12 meses una diferencia significativa (HR 1,51; IC 95% 1,04-2,2) y RCLE (HR 4,9; IC 95% 2,44-9,83). Hay que apuntar que parte del estudio fue financiado por la empresa farmacéutica.

Otro estudio holandés indirecto igualmente de nivelación por grado de propensión, evaluó vedolizumab y ustekinumab⁴⁵. Se compararon 172 pacientes tratados con vedolizumab frente a 125 pacientes con ustekinumab (refractarios a anti-TNF), siendo la remisión en semana 24 similar (46,2% con vedolizumab frente a 57,9% respectivamente p 0,44).

Conclusiones

Desde su publicación, tenemos ya datos de eficacia y seguridad en ensayos clínicos y práctica clínica real, que confirman los buenos resultados de vedolizumab en EC a largo plazo. Por todo ello se ha incorporado en la actualidad al arsenal terapéutico clásico. No obstante, debe perfilarse el grupo de pacientes que puede tener especialmente mayores beneficios.

Como ocurre con la mayoría de las nuevas terapias biológicas, la mejor respuesta se consigue en pacientes *naïve* a anti-TNF. El grupo de pacientes con fallo a varios tratamientos supone el mayor reto, al incluir los procesos más graves, con peor evolución y mayores complicaciones.

En cuanto a seguridad, el vedolizumab presenta, con los datos disponibles, uno de los mejores perfiles. No se ha identificado mayor riesgo de infecciones oportunistas ni graves que el grupo placebo, ni mayor riesgo de neoplasias, lo que se puede relacionar con su mecanismo de acción específico. Por ello, además, probablemente se podría combinar con otros (anticalcineurínicos, anti-TNF...) en diferentes contextos para aumentar su eficacia en la inducción.

De confirmarse su perfil de seguridad, se podrían beneficiar de vedolizumab, frente a otras opciones, grupos de pacientes con mayor riesgo de exposición a biológicos (pacientes más añosos, con antecedentes de neoplasia o infecciones graves o de repetición).

No está resuelto el problema de los pacientes que precisan operarse, pues podría interferir en la cicatrización postquirúrgica abdominal o en las complicaciones infecciosas de la herida quirúrgica.

Se requieren más datos de estudios todavía en curso para aclarar este y otros puntos de controversia.

Posicionamiento terapéutico actual^{46,47}

La terapéutica actual para el abordaje de CU y EC se basa en un tratamiento escalonado basado fundamentalmente en el grado de actividad, la extensión y la localización de la enfermedad.

El tratamiento se puede iniciar con medicamentos antinflamatorios (5-ASA) introduciendo progresivamente corticoides e inmunomoduladores como azatioprina (AZA), 6-mercaptopurina (6-MP) o metotrexato. A lo largo de las últimas décadas se han utilizado anticuerpos monoclonales, sobre todo los anti-TNF α , infliximab (IFX) y adalimumab (ADA), para aquellos pacientes que no responden adecuadamente a ciclos completos de las terapias convencionales, no las toleran o presentan contraindicaciones específicas.

Vedolizumab, un nuevo anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 dirigido contra la integrina α 4 β 7 de linfocitos humanos, ha sido autorizado en el tratamiento de pacientes adultos con enfermedad de Crohn activa, de moderada a grave, con respuesta inadecuada, pérdida de respuesta, o intolerancia al tratamiento convencional o a un antagonista del factor de necrosis tumoral alfa (TNF α).

El régimen de dosificación recomendado es de 300 mg de vedolizumab administrados mediante perfusión intravenosa de 30 minutos en la semana cero, dos y seis y cada ocho semanas a partir de entonces. Si se ha experimentado una disminución en la respuesta, podría ser útil un régimen de intensificación (300 mg de vedolizumab cada cuatro semanas).

En pacientes que hayan respondido al tratamiento, los corticoesteroides pueden reducirse o suspenderse, de acuerdo con el tratamiento estándar. Aquellos pacientes con EC que no hayan alcanzado respuesta en la semana 10 pueden beneficiarse de una dosis adicional de vedolizumab, y aquellos que respondan deben continuar el tratamiento cada 8 semanas a partir de la semana 14. Si no se observa respuesta en la semana 14 debe suspenderse.

Los datos obtenidos con vedolizumab en EC sugieren en conjunto un efecto modesto en cuanto a la eficacia y un retraso en la inducción a la remisión en relación con otros agentes biológicos. Sin embargo, debido a las escasas alternativas terapéuticas en la práctica, en pacientes con fallo o intolerancia a los anti-TNF α , vedolizumab puede representar una opción de tratamiento.

El perfil de seguridad favorable de vedolizumab en EC, aunque similar a otros tratamientos biológicos en base a la evidencia disponible en el momento del registro, permite esperar un menor efecto de inmunodepresión sistémica y eventos adversos graves con la incorporación de los últimos datos.

Bibliografía

- Sandborn WJ, Yednock TA. Novel approaches to treating inflammatory bowel disease: targeting alpha-4 integrin. Am J Gastroenterol. 2003; 98: 2372-82.
- Park SC, Jeen YT. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease. World J Gastroenterol. 2018; 24(17): 1868-80.
- Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An overview of the mechanism of action of the monoclonal antibody vedolizumab. J Crohn Colitis. 2016; 1437-44.
- Entyvio. Summary of Product Characteristics (SPC). [Internet]. Ema.europa.eu. 2018 [Consultado el 9 de octubre 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_en.pdf
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013; 369: 711-21.
- Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014; 147(3): 618-627.

- Sands BE, Sandborn WJ, Van Assche G, Lukas M, Xu J, James A et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease in patients naïve to or who have failed tumor necrosis factor antagonist therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 23(1): 97-106.
- 8. Vermeire S, Loftus EV, Colombel JF, Feagan BG, Sandborn WJ, Sands BE et al. Longterm efficacy of vedolizumab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2017 Apr 1; 11(4): 412-24.
- Noman M, Ferrante M, Bisschops R, De Hertogh G, Van den Broeck K, Rans K, et al. Vedolizumab Induces Long-term Mucosal Healing in Patients with Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. I Crohns Colitis. 2017; 11:1085-89.
- Danese S, Feagan B, Sandborn WJ, Colombel J-F, Vermeire S, Jones S, et al. OP023 A
 phase 3b open-label multicentre study (VERSIFY) of the efficacy of vedolizumab on
 endoscopic healing in moderately to severely active Crohn's disease (CD). J Crohns
 Colitis. 2018; 12 (Suppl 1): S16-S17.
- Dulai PS, Singh S, Jiang X, Peerani F, Narula N, Chaudrey K, et al. The Real-World Effectiveness and Safety of Vedolizumab for Moderate-Severe Crohn's Disease: Results from the US VICTORY Consortium. Am J Gastroenterol. 2016; 111: 1147-55.
- 12. Shelton E, Allegretti JR, Stevens B, Lucci M, Khalili H, Nguyen DD, et al. Efficacy of vedolizumab as induction therapy in refractory IBD patients: a multicenter cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2015; 21: 287-85.
- 13. Allegretti JR, Barnes EL, Stevens B, Storm M, Ananthakrishnan A, Yajnik V, et al. Predictors of clinical response and remission at 1 year among a multicenter cohort of patients with inflammatory bowel disease treated with vedolizumab. *Dig Dis Sci.* 2017; 62(6): 1590-6.
- 14. Vivio EE, Kanuri N, Gilbertsen JJ, Monroe K, Dey N, Chen CH, et al. Vedolizumab effectiveness and safety over the first year of use in an IBD clinical practice. *J Crohns Colitis*. 2016; 10: 402-9.
- Amiot A, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. Effectiveness and Safety of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Inflammatory Bowel Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016; 14: 1593-1601.
- 16. Baumgart DC, Bokemeyer B, Drabik A, Stallmach A, Schreiber S. Vedolizumab Germany Consortium. Vedolizumab induction therapy for inflammatory bowel disease in clinical practice –a nationwide consecutive German cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 43: 1090-102.
- 17. Stallmach A, Langbein C, Atreya R, Bruns T, Dignass A, Ende K, et al. Vedolizumab provides clinical benefit over 1 year in patients with active inflammatory bowel disease a prospective multicenter observational study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016; 44: 1199-212.

- 18. Kopylov U, Ron Y, Avni-Biron I, Koslowsky B, Waterman M, Daher S et al. Efficacy and safety of vedolizumab for induction of remission in inflammatory bowel disease the Israeli real-world experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 23: 404-8.
- Kopylov U, Verstockt B, Biedermann L, Sebastian S, Pugliese D, Sonnenberg E, et al. DOP001 Effectiveness and safety of vedolizumab in anti-TNF naïve patients with inflammatory bowel disease: a multicentre retrospective European Crohn's and Colitis Organisation study. J Crohns Colitis. 2018: 12(suppl1): S029-S030.
- Eriksson C, Marsal J, Bergemalm D, Vigren L, Björk J, Eberhardson M, et al SWIBREG vedolizumab Study Group. Long-term effectiveness of vedolizumab in inflammatory bowel disease: a national study based on the Swedish National Quality Registry for Inflammatory Bowel Disease [SWIBREG]. Scand J Gastroenterol. 2017; 52: 722-9.
- Engel T, Ungar B, Yung DE, Ben-Horin S, Eliakim R, Kopylov U. Vedolizumab in IBDlessons from real-world experience; a systematic review and pooled analysis. J Crohns Colitis. 2018 Jan 24; 12(2): 245-57.
- 22. Ylisaukko-oja T, Aaltonen F, Nuutinen H, Blomster T, Jussila A, Pajala M et al. High treatment persistence rate and significant endoscopic healing among real-life patients treated with vedolizumab a Finnish Nationwide Inflammatory Bowel Disease Cohort Study (FINVEDO). Scand J Gastroenterol. 2018; 53(2): 158-67.
- Christensen B, Colman RJ, Micic D, Gibson PR, Goeppinger SR, Yarur A et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance for Inflammatory Bowel Disease: 12-month Effectiveness and Safety. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 24(4): 849-60.
- Chaparro M, Garre A, Alfaro, Iborra M, Mesonero P, Vera Mendoza I, et al. P666 Longterm effectiveness and safety of vedoilzumab (VDZ) in inflammatory bowel disease (IBD): Results from the Spanish ENEIDA Registry. J Crohns Colitis. 2018: 12(suppl1): S447-S448.
- Rath T, Bojarski C, Neurath MF, Atreya R. Molecular imaging of mucosal α4β7 integrin expression with the fluorescent anti-adhesion antibody vedolizumab in Crohn's disease. Gastrointest Endosc. 2017; 86: 406-408.
- Rosario M, French JL, Dirks NL, Sankoh S, Parikh A, Yang H, et al. Exposure-efficacy relationships for vedolizumab induction therapy in patients with ulcerative colitis or Crohn's disease. J Crohns Colitis. 2017; 11: 921-29.
- Williet N, Boschetti G, Fovet M, Di Bernado T, Claudez P, Del Tedesco E, et al.
 Association between low trough levels of vedolizumab during induction therapy for inflammatory bowel diseases and need for additional doses within 6 months. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017; 15: 1750-57.
- Dreesen E, Verstockt B, Bian S, de Bruyn M, Compernolle G, Tops S, et al. Evidence to Support Monitoring of Vedolizumab Trough Concentrations in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol. 2018 Apr 25. pii: S1542-3565(18)30402-6.

- 29. Ungar B, Kopylov U, Yavzori M, Fudim E, Picard O, Lahat A, et al. Association of vedolizumab level, anti-drug antibodies, and $\alpha 4\beta 7$ occupancy with response in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018; 16: 697-705.
- 30. Feagan BG, Lasch K, Lissoos T, Cao C, Wojtowicz AM, Khalid JM, et al. Rapid response to vedolizumab therapy in biologic-naïve patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018 May 29. pii: S1542-3565(18)30558-5.
- Sandborn WJ, Feagan B, Reinisch W, Smyth M, Xu J, Parikh A, et al. P497 Efficacy
 of continued vedolizumab therapy in patients with Crohn's disease who did
 not respond to vedolizumab induction therapy at week 6. J Crohns Colitis. 2014:
 8(Suppl1): S274-S275.
- Christensen B, Gibson P, Micic D, Colman RJ, Goeppinger SR, Kassim O, et al. Safety and Efficacy of Combination Treatment with Calcineurin Inhibitors and Vedolizumab in Patients With Refractory Inflammatory Bowel Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018 May 8. pii: S1542-3565(18)30466-X.
- 33. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2017; 66: 839-51.
- Wyant T, Leach T, Sankoh S, Wang Y, Paolino J, Pasetti MF, Feagan BG, Parikh A. Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. Gut. 2015; 64: 77-83.
- 35. Lightner AL, Raffals LE, Mathis KL, Cima RR, Tse CS, Pemberton JH, et al. Postoperative outcomes in vedolizumab-treated patients undergoing abdominal operations for inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2017; 11(2): 185-90.
- Lightner AL, McKenna NP, Tse CS, Raffals LE, Loftus EV Jr, Mathis KL. Postoperative outcomes in vedolizumab treated Crohn's disease patients undergoing major abdominal operations. Aliment Pharmacol Ther. 2018; 47(5): 573-80.
- 37. Yamada A, Komaki Y, Patel N, Komaki F, Aelvoet AS, Tran AL, et al. Risk of postoperative complications among inflammatory bowel disease patients treated preoperatively with vedolizumab. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(9): 1423-9.
- Law CCY, Narula A, Lightner AL, McKenna NP, Colombel JF, Narula N. Systematic Review and Meta-Analysis: Preoperative Vedolizumab Treatment and Postoperative Complications in Patients with Inflammatory Bowel Disease. J Crohns Colitis. 2018 Apr 27; 12(5): 538-45.
- Feagan BG, Schwartz D, Danese S, Rubin DT, Lissoos TW, Xu J, et al. Efficacy of Vedolizumab in Fistulising Crohn's Disease: Exploratory Analyses of Data from GEMINI 2. J Crohns Colitis. 2018 Apr 27; 12(5): 621-26.
- 40. Tadbiri S, Peyrin-Biroulet L, Serrero M, Filippi J, Pariente B, Roblin X, et al. Impact of vedolizumab therapy on extra-intestinal manifestations in patients with inflammatory bowel disease: a multicentre cohort study nested in the OBSERV-IBD cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47(4): 485-93.

- 41. Lissner D, Glauben R, Allers K, Sonnenberg E, Loddenkemper C, Schneider T, et al. Pulmonary Manifestation of Crohn's Disease Developed Under Treatment With Vedolizumab. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113: 146-48.
- 42. Mahadevan U, Vermeire S, Lasch K, Abhyankar B, Bhayat F, Blake A, et al. Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment pharmacol Ther.* 2017; 45(7): 941-50.
- 43. Moens A, van Hoeve K, Humblet E, Rahier JF, Bossuyt P, Dewit S, et al. OP032 Outcome of pregnancies in female IBD patients treated with vedolizumab. *J Crohns Colitis*. 2018; 12(suppl1): S022-S023.
- 44. Bohm M, Sagi SV, Fischer M, Kadire S, Tran G, Rahal M, et al. OP025 Comparative effectiveness of vedolizumab and tumour necrosis factor-antagonist therapy in Crohn's disease: a multicentre consortium propensity score-matched analysis. *J Crohns Colitis*. 2018; 12(suppl1): S018.
- Biemans V, van der Woude C, van der Meulen, de Jong A, Dijkstra G, de Boer N, Oldenburg B, et al. DOP052 vedolizumab vs. ustekinumab for Crohn's disease: comparative effectiveness in a real-life observational cohort study (ICC case series). J Crohns Colitis. 2018; 12(suppl1): S066-S067.
- 46. Informe de posicionamiento terapéutico de vedolizumab (Entyvio). [Internet]. Aemps. gob.es. 2018 [Consultado el 9 de octubre 2018]. Disponible en: https://www.aemps. gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-vedolizumab-Entyvio-GCPT.pdf.
- 47. Entyvio. European public assessment report (EPAR). [Internet]. Ema.europa.eu. 2018 [Consultado el 9 de octubre 2018]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_en.pdf.

Capítulo 3

Anti-IL-12/23: ustekinumab y enfermedad de Crohn

AUTORES:

Pablo Vega Villaamil

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense.

Manuel Barreiro de Acosta

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela.



Resumen

El tratamiento de una enfermedad crónica y autoinmune como la enfermedad de Crohn es muy complejo, precisando los pacientes diferentes familias de fármacos a lo largo del curso de la enfermedad. Hasta ahora, las únicas terapias biológicas disponibles eran los fármacos anti-TNF. Sin embargo, la llegada de otros fármacos que actúan contra nuevas dianas terapéuticas ha supuesto un gran avance. Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 κ totalmente humano, cuyo mecanismo de acción consiste en ser un anti-IL-12/23, que actúa a través de la interrupción de las vías de las citocinas Th1 y Th17. Este fármaco, que ya se ha empleado previamente en psoriasis y artritis psoriásica, ha demostrado ser eficaz en la enfermedad de Crohn tanto en ensayos clínicos como en series realizadas en vida real en inducción, con una gran rapidez, así como en el mantenimiento de la remisión a largo plazo. Este hecho, unido a su buen perfil de seguridad y su cómoda posología de administración, hace que sea una alternativa a tener en cuenta en múltiples escenarios clínicos para su empleo como tratamiento para los pacientes con esta enfermedad.

Introducción

La enfermedad de Crohn (EC) es una enfermedad inflamatoria intestinal que se caracteriza por una inflamación crónica del tracto gastrointestinal, fundamentalmente íleon y colon, con un curso progresivo caracterizado por brotes y en ocasiones discapacitante.

Se desconocen las causas de la enfermedad, pero parece fundamental la interacción de factores genéticos, inmunológicos, ambientales y de la flora bacteriana¹.

El hecho de ser una enfermedad crónica, sin ningún tratamiento curativo y una etiología no conocida, ha condicionado el que sean muchos los distintos tratamientos que se emplean, con una gran variabilidad en la eficacia entre distintos pacientes. Clásicamente, se han utilizado los esteroides para tratar el brote agudo, seguido de fármacos inmunosupresores para el mantenimiento de la remisión. La llegada de las terapias biológicas (en concreto anti-TNF) hace ya dos décadas supuso un gran cambio en el manejo de estos pacientes. Sin embargo, a pesar de su eficacia, aproximadamente 1/3 de los pacientes no presenta respuesta primaria

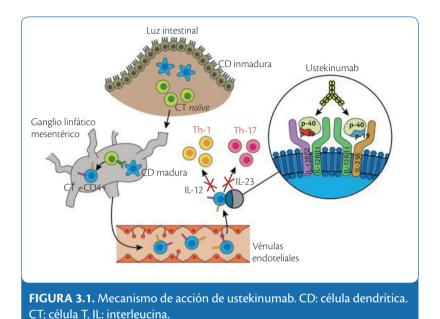
y otro 30% pierde respuesta con el tiempo. Por todo ello, se consideraba necesaria la aparición de otros biológicos con otro mecanismo de acción diferente que facilitara el complejo manejo, como ya ocurría en otras enfermedades como la artritis reumatoide o la psoriasis².

Afortunadamente, en los últimos años contamos con dos nuevos biológicos no anti-TNF, una antintegrina anti- $\alpha 4\beta 7$ y un anti-IL-12/23, que han demostrado su eficacia tanto para la inducción como para el mantenimiento de la remisión en estos complejos pacientes. Estos nuevos mecanismos de acción no anti-TNF han supuesto un mayor abanico de alternativas en la EC.

Mecanismo de acción

La IL-12 y la IL-23 son citocinas heterodímeras secretadas por las células presentadoras de antígenos activadas, como los macrófagos y las células dendríticas, y ambas citocinas participan en funciones inmunitarias; la IL-12 estimula las células *natural killer* (NK) y conduce a la diferenciación de células T CD4+ a las células con fenotipo T *helper* 1 (Th1), la IL-23 induce la vía T *helper* 17 (Th17). Para intentar entender mejor el mecanismo de acción de este fármaco, debemos partir de datos preclínicos que sugieren que tanto IL-12 como IL-23 desempeñan una función importante en la patogénesis de la EC. En particular, la IL-12 presenta una sobreexpresión y se libera activamente en las células mononucleares de lámina propia en el intestino³. Por otra parte, estudios realizados en el genoma humano han encontrado asociaciones entre la EC y el gen que codifica al receptor de IL-23⁴.

Ustekinumab (UST) es un anticuerpo monoclonal IgG1 κ totalmente humano que se une con especificidad a la subunidad proteica p40 que comparten las citocinas interleucinas humanas (IL-12 e IL-23). El mecanismo de acción de este fármaco se basa en inhibir la bioactividad de la IL-12 y la IL-23 humanas al impedir la unión de p40 a la proteína receptora IL-12 β 1, expresada en la superficie de las células inmunitarias (Fig. 3.1). UST no puede unirse ni a la IL-12 ni a la IL-23 que ya estén previamente unidas a los receptores IL-12 β 1 en la superficie celular. Por ello, es poco probable que UST contribuya a la citotoxicidad mediada por el complemento o por anticuerpos de células con receptores de la IL-12 o la IL-23 5 .



Debido a la unión de UST a la subunidad p40 que comparten la IL-12 y la IL-23, puede ejercer su efecto clínico en psoriasis, artritis psoriásica y EC a través de la interrupción de las vías de las citocinas Th1 y Th17, que son centrales en la patología de estas enfermedades.

Indicaciones y contraindicaciones de ustekinumab. Posología y vía de administración

A pesar de que UST ha sido recientemente aprobado para el tratamiento de la EC, se trata de un fármaco que llevaba ya tiempo empleándose en otras enfermedades autoinmunes, previamente aprobado para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave, tanto en adultos (año 2009) como población pediátrica (año 2015), y para el tratamiento de la artritis psoriásica activa (año 2013)⁶. En

septiembre de 2016, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de UST para el tratamiento de pacientes adultos con EC moderada-grave activa en quienes hubiera fracasado el tratamiento con inmunomoduladores o esteroides o fueran intolerantes a los mismos; o bien que no hubieran respondido a uno o más fármacos anti-TNF o fueran intolerantes. Unos meses más tarde, la European Medicines Agency (EMA) (noviembre 2016) aprueba el uso de UST en Europa con la indicación de tratamiento de la EC activa moderada-grave, en pacientes adultos que hayan tenido una respuesta inadecuada, presenten pérdida de respuesta o sean intolerantes al tratamiento convencional o a antagonistas de TNF- α o presenten contraindicaciones médicas a esos tratamientos?

Las contraindicaciones al uso de UST son la existencia de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, o bien la presencia de infecciones activas clínicamente importantes, como por ejemplo tuberculosis activa⁸.

Aunque existían experiencias con varias posologías de inducción subcutánea (SC), la posología aprobada en la EC consiste en una dosis única inicial de UST administrada en perfusión por vía intravenosa (IV) y ajustada a peso (aproximadamente 6 mg/kg de peso), seguida de 90 mg de UST por vía subcutánea a las 8 semanas. Los viales de UST para administración endovenosa son de 130 mg, de tal forma que si el paciente pesa menos de 55 kg recibirá 260 mg (dos viales), > 55 kg y \leq 85 kg recibirá 390 mg (tres viales) y si pesa más de 85 kg recibirá 520 mg (cuatro viales).

El tiempo de administración de la primera dosis es de menos de una hora. Posteriormente se recomienda evaluar la respuesta clínica a las 8 semanas de la primera dosis subcutánea. Según criterio médico, se establecerá una pauta de mantenimiento con 90 mg de UST subcutáneo cada 8 semanas si se ha alcanzado respuesta clínica no completa o cada 12 semanas en caso de remisión clínica en la evaluación a las 8 semanas. Los pacientes que no respondan de manera suficiente (o pierdan respuesta) en régimen de mantenimiento cada 12 semanas pueden beneficiarse de intensificar la frecuencia a cada 8 semanas.

Se debe considerar la suspensión del tratamiento en aquellos pacientes donde la inducción no haya mostrado ningún beneficio terapéutico tras 16 semanas del inicio o después de 16 semanas tras el cambio a la pauta posológica cada 8 semanas⁸.

Eficacia clínica de ustekinumab en la enfermedad de Crohn

Eficacia en ensayos clínicos

Si bien en el año 2004, cuando la única terapia disponible para EC era infliximab, se publicaron los primeros resultados de UST *in vitro* y en modelos animales⁹, hasta el año 2008 no se publicó el primer estudio diseñado para evaluar la eficacia de este fármaco en la EC¹⁰. Para evaluar la eficacia y seguridad de UST en pacientes con EC permitiendo su aprobación en esta indicación, se han llevado a cabo dos ensayos clínicos fase II y tres ensayos fase III que comentamos a continuación.

Estudio fase Ila¹⁰

Primer estudio llevado a cabo para investigar la eficacia clínica de UST en EC moderada-grave. Se trata de un ensayo clínico con diseño cruzado, doble ciego, controlado con placebo de grupos paralelos que incluía tanto pacientes *naïve* como con exposición previa a anti-TNF. Se incluyeron 104 pacientes (población 1) que se randomizaron (1:1:1:1) en cuatro grupos:

- 1. UST 90 mg SC en semanas 0 y 3; y después placebo en semanas 8 y 11.
- 2. Placebo SC en semanas 0 y 3; y después UST 90 mg en semanas 8 y 11.
- 3. UST 4,5 mg/kg IV en semana 0 y después en semana 8.
- 4. Placebo IV en semana 0 y después UST 4,5 mg/kg IV en semana 8.

El objetivo primario del estudio era evaluar la respuesta clínica en la semana 8 definida como una reducción de al menos un 25% y 70 puntos sobre el CDAI score basal. El objetivo secundario era la remisión clínica (CDAI < 150) en la semana 8.

La respuesta clínica se alcanzó en un 48% en el grupo de UST 90 mg SC; 50% en el grupo de UST 4,5 mg/kg IV y en el 39,6% de los grupos placebo sin alcanzar diferencias estadísticas entre los grupos. En el subgrupo de pacientes con exposición previa a anti-TNF (49 pacientes entre quienes se incluían no respondedores primarios y pérdida secundaria de respuesta) la respuesta clínica a las 8 semanas se alcanzó en el 59% frente al 26% en el grupo placebo (p = 0,022). Estos resultados

se pueden considerar como relevantes, sobre todo teniendo en cuenta que con otros fármacos es precisamente este subgrupo de pacientes (los previamente tratados con anti-TNF), los que suelen obtener resultados más pobres. Sin embargo, al evaluarse un *end point* más estricto se observó que el 24%; 26,9% y 17% alcanzaron la remisión clínica en la semana 8 en los grupos UST 90 mg SC, UST 4,5 mg/kg IV y placebo respectivamente sin diferencias estadísticamente significativas.

En la fase abierta del estudio, otro grupo de pacientes con fallo previo a anti-TNF (población 2; n = 27) fue randomizado a recibir o bien UST 4,5 mg/kg IV en la semana 0 o UST 90 mg SC semanal durante 4 semanas. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, aunque sí una mayor proporción de respuesta clínica en la semana 8 en el grupo con UST endovenoso (54% frente a 43%). Dos posibles causas para explicar que en este ensayo clínico no se alcanzase el objetivo primario de demostrar la superioridad de UST frente a placebo son la elevada respuesta a placebo observada y que probablemente la dosis de inducción con UST fuese insuficiente.

En un análisis *post hoc* de este estudio, que evaluó el efecto de UST sobre el descenso de la proteína C reactiva (PCR), los resultados son superponibles a los previamente descritos. Así, en el total de pacientes en la semana 8, en el grupo placebo se produjo un descenso de la PCR de 0,3 mg/l, mientras que el descenso en el grupo con UST fue de 3,1 mg/l. Sin embargo, a pesar de la diferencia numérica, los resultados no fueron estadísticamente significativos (p = 0,074). Cuando se analizaron solamente aquellos pacientes que previamente habían recibido infliximab, se observó que en el grupo de placebo la PCR había aumentado una media de 2 mg/l, mientras que había descendido 2,6 mg/l en quienes habían recibido UST (p < 0,001)¹¹.

Estudio fase IIb CERTIFI¹²

A continuación, se puso en marcha este ensayo clínico fase IIb para evaluar la eficacia y seguridad de UST para inducción y mantenimiento. Se trata de un estudio randomizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes adultos con EC moderada-grave (CDAI entre 220-450) con fallo previo a anti-TNF (no respondedores primarios o secundarios, o con intolerancia al fármaco).

En la fase de inducción (semanas 0 y 8) se randomizaron 526 pacientes en cuatro grupos (UST IV 1 mg/kg, 3 mg/kg, 6 mg/kg y placebo IV en semana 0). En la fase de mantenimiento, pacientes con respuesta a la inducción con UST (definida

como una reducción en 100 puntos del CDAI) se randomizaron a recibir 90 mg de UST SC o placebo en las semanas 8 y 16. Los pacientes con respuesta a placebo recibieron dos dosis de placebo SC en las semanas 8 y 16; y aquellos que no lo hicieron recibieron 270 mg de UST SC en la semana 8, seguido de otros 90 mg en la semana 16.

El objetivo primario del estudio era la respuesta clínica (reducción en 100 puntos del CDAI) en la semana 6. Los objetivos secundarios eran remisión clínica en la semana 6 (CDAI < 150), respuesta clínica en la semana 4 y remisión clínica en la semana 22 en aquellos pacientes con respuesta a UST en la semana 6. En la semana 6 obtuvieron respuesta clínica un 23,5% en el grupo placebo; 36,6% en el grupo UST 1 mg/kg (p = 0,02), 34,1% UST 3 mg/kg (p = 0,06) y 39,7% en UST 6 mg/kg (p = 0,05). Las dosis de 1 mg/kg y 6 mg/kg obtuvieron significación estadística respecto a placebo.

En cuanto a los objetivos secundarios, no hubo diferencias estadísticamente significativas en alcanzar la remisión clínica en la semana 4 (10,6% en el grupo placebo y 16%; 15,9% y 12,2 en los grupos de UST 1 mg/kg, 3 mg/kg y 6 mg/kg respectivamente). Se observó respuesta clínica en la semana 4 en un 27,5% en el grupo UST 1 mg/kg; 37,1% en el grupo UST 3 mg/kg y en el 30,5% en el grupo UST 6 mg/kg. Todos ellos alcanzando la significación estadística respecto a placebo (respuesta clínica en el 16,7%). Entre los respondedores a la inducción con UST, un 41,7% de los pacientes que recibieron UST 90 mg SC en la fase de mantenimiento estaban en remisión clínica en la semana 22, comparado con un 27,4% de los que recibieron placebo durante el mantenimiento (p = 0,03; Δ 14,3% IC: 2,0%; 27,1%).

Estudios fase III (UNITI-1, UNITI-2 e IM-UNITI)¹³

El ensayo clínico culminante para obtener la aprobación de UST para la indicación en EC por las diferentes agencias reguladoras fue el programa UNITI publicado en 2016 y que consta de tres estudios, todos ellos randomizados, doble ciego y controlados con placebo. Dos estudios de inducción idénticos: el UNITI-1, con pacientes con EC con fallo primario, pérdida de respuesta o intolerantes a tratamiento previo con anti-TNF, y el UNITI-2, que incluyó pacientes con EC con fallo previo o intolerancia a tratamiento convencional, inmunosupresores o corticoides. En este estudio se podían incluir pacientes con tratamiento previo a uno o varios anti-TNF pero que no habían tenido fallo primario, pérdida de respuesta o intolerancia/efectos

adversos al mismo. En la fase de mantenimiento (IM-UNITI) se incluyeron todos los pacientes que obtuvieron respuesta en los estudios de inducción.

Los pacientes incluidos tenían un diagnóstico de EC moderada-grave (CDAI 220-450) de al menos tres meses y presentaban parámetros objetivos de inflamación (PCR > 3 mg/l; calprotectina fecal > 250 mg/kg o ulceraciones en el íleon, colon o ambos).

En la Figura 3.2 se representa el diseño y randomización de los estudios. El objetivo primario en los estudios de inducción fue la respuesta clínica en la semana 6 definida como un descenso ≥ 100 puntos respecto al CDAI basal o un CDAI < 150. Los objetivos secundarios principales fueron: remisión clínica en la semana 8 (CDAI < 150), respuesta clínica en la semana 8 y un descenso de al menos 70 puntos respecto al CDAI basal en las semanas 3 y 6. El objetivo primario en el estudio de mantenimiento (IM-UNITI) fue remisión clínica en la semana 44 (CDAI < 150). Como objetivos secundarios principales, en la semana 44 se establecieron: respuesta clínica (reducción ≥ 100 puntos en el CDAI desde la semana 0 de inducción o remisión clínica), mantenimiento de la remisión clínica en pacientes en remisión al inicio del estudio de mantenimiento, remisión libre de esteroides y remisión clínica en pacientes no respondedores primarios o secundarios a anti-TNF o con efectos adversos inaceptables al mismo (población del UNITI-1).

Los resultados de los estudios de inducción se muestran en la Figura 3.3. Globalmente, ambas dosis de inducción con UST fueron más eficaces en alcanzar la respuesta clínica respecto a placebo con significación estadística. Asimismo, UST fue superior a placebo con diferencias estadísticamente significativas en alcanzar los principales objetivos secundarios (respuesta clínica en las semanas 3 y 8, y remisión clínica en la semana 8). La eficacia fue superior en los pacientes *naïve* a los fármacos anti-TNF (UNITI-2) que en aquellos en quienes estos fármacos habían fracasado previamente (UNITI-1). Finalmente, ambas dosis de UST se asociaron con un mayor descenso y normalización de los valores de PCR (siendo visible ya en la semana 3 con persistencia hasta la semana 8) y calprotectina fecal en la semana 6 con significación estadística.

En la fase de mantenimiento, IM-UNITI, el porcentaje de pacientes en remisión clínica en la semana 44 fue significativamente mayor en los grupos que recibieron UST cada 8 semanas o cada 12 semanas (53,1% y 48,8%) comparado con placebo (35,9%).

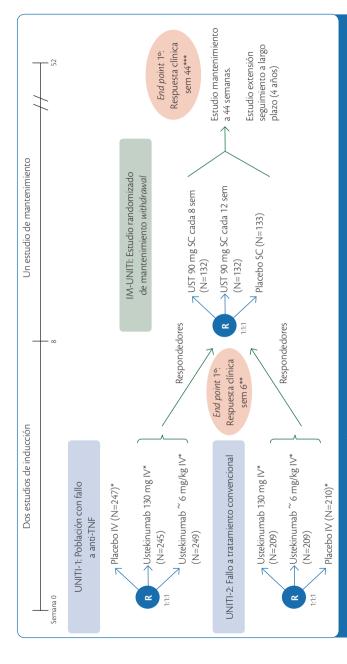


FIGURA 3.2. Diseño del programa fase III UNITI. *Pacientes randomizados a placebo y aquellos no respondedores a ustekinumab eran candidatos para un estudio no randomizado de mantenimiento con UST SC tras completar el estudio de extensión. **Respuesta clínica definida como un descenso en el CDAl ≥ a 100 puntos o un CDAl < 150. ***Remisión clínica definida como un CDAI <150 puntos. Fuente: Fegan et al. ¹³

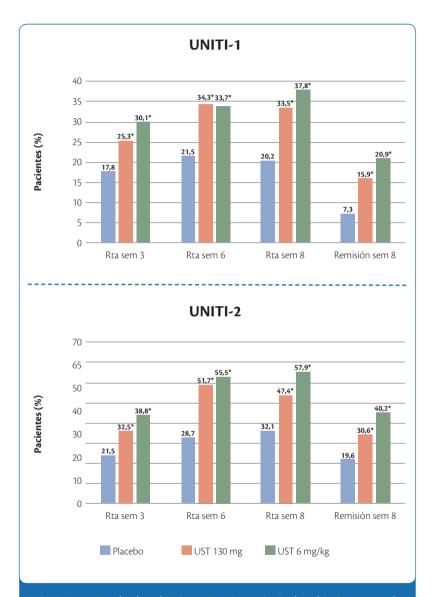


FIGURA 3.3. Resultados objetivo primario y principales objetivos secundarios en los estudios de inducción. *Resultados con significación estadística respecto a placebo (p < 0.05). Fuente: Fegan et al.¹³

En la Figura 3.4 se muestran los principales resultados de la fase de mantenimiento. Nuevamente, las tasas de remisión fueron superiores en los pacientes sin exposición previa a anti-TNF frente a los expuestos (población UNITI-2 frente a UNITI-1). La pauta de UST 90 mg cada 8 semanas alcanzó resultados de eficacia en todos los objetivos numéricamente superiores a la pauta cada 12 semanas sin alcanzar la significación estadística. Además, en el subgrupo de pacientes que entró en remisión clínica en la semana 0 de la fase mantenimiento y en el objetivo de remisión clínica, al analizar por separado las dos poblaciones de inducción (UNITI-1 y UNITI-2) la dosis de UST cada 12 semanas, aunque superior numéricamente, no alcanzó la significación estadística respecto a placebo.

Posteriormente se han publicado los resultados del seguimiento a 96 semanas¹⁴. En el estudio de extensión a largo plazo se han incluido 718 pacientes (298 randomizados y 420 no randomizados) de los cuales un 86,5% completaron las

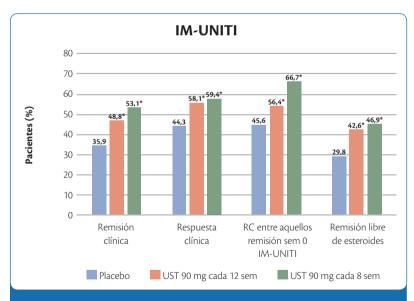


FIGURA 3.4. Resultados objetivo primario y principales objetivos secundarios en IM-UNITI a 44 semanas. *Resultados con significación estadística respecto a placebo (p < 0,05). Fuente: Fegan et al. 13

96 semanas (213 pacientes con 90 mg UST cada 12 semanas, 354 pacientes con 90 mg UST cada 8 semanas y 151 pacientes con placebo SC).

La proporción de pacientes en remisión clínica se mantiene prácticamente estable entre la semana 44 y la semana 92 en los grupos de UST 90 mg cada 12 semanas (de 77,4% a 72,6%) y UST 90 mg cada 8 semanas (de 84,1% a 74,4%). En la semana 92, la proporción de pacientes en remisión clínica en aquellos que han mantenido una dosificación estable es similar en la dosis cada 12 semanas (72,6%) y cada 8 semanas (74,4%), siendo menor en pacientes con ajuste previo de dosis (53,5%). La proporción de pacientes en remisión clínica a 92 semanas es mayor en la población *naïve* a anti-TNF (80,8% en UST cada 8 semanas; 76,4% en UST cada 12 semanas y 59% en pacientes con ajuste de dosis) que en los previamente expuestos a anti-TNF (70,4%; 59,4% y 46,9% respectivamente).

Eficacia en estudios observacionales en vida real

Los estudios de cohortes observacionales tienen la ventaja, respecto a los ensayos clínicos, de que reflejan datos « en vida real », los cuales suelen ser en general numéricamente mejores a los reportados en los ensayos clínicos randomizados como se ha podido observar con los fármacos anti-TNF¹⁵. Además, permiten evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento en subpoblaciones que suelen quedar fuera de los ensayos clínicos (por ejemplo, pacientes añosos o con comorbilidades). Por otro lado, la evidencia obtenida en este tipo de estudios debe ser interpretada con cautela. Con frecuencia utilizan esquemas terapéuticos no estandarizados, definiciones de respuesta y remisión no validadas, tamaños muestrales pequeños y pérdidas de seguimiento elevadas. Finalmente, puede existir cierta subjetividad en los resultados reportados con una tendencia a sobreestimar el beneficio clínico tanto por el paciente como por el médico¹⁶.

En el caso de las series publicadas sobre el uso de UST, prácticamente todas ellas son retrospectivas ¹⁷⁻²⁴, salvo el estudio publicado por Battat et al ²⁵ y la indicación de UST se llevó a cabo bajo uso compasivo antes de su aprobación para la EC por las agencias reguladoras. La práctica totalidad de los pacientes incluidos en estas series recibieron un esquema de tratamiento por vía subcutánea y con una frecuencia de administración del fármaco y dosis del mismo muy variable, generalmente a criterio clínico. Como se refleja en la Tabla 3.I, los pacientes incluidos en las series publicadas son pacientes con una enfermedad compleja (cirugía previa,

Tabla 3.I. Características basales de en estudios observaciona	
en estudios observaciona	ies

	Cohorte combinada (N=623)
Mujer, % (n/N)	62,2% (388/623)
Edad media en momento inducción ustekinumab (años)*	36,9
Duración media enfermedad antes de ustekinumab (años, IQR)	13,13 (4-38)
Fumador, % (n/N)	28,6% (129/450)
Cirugía previa, % (n/N)	59,16% (342/578)
Localización, % (n/N): L1 L2 L3 L4	21,34% (133/623) 19,9% (124/623) 55,7% (347/623) 3,04% (19/623)
Fenotipo, % (n/N): B1-inflamatorio B2-estenosante B3-perforante B2-B3	45,3% (282/623) 28,6% (178/623) 23,75% (148/623) 2,4% (15/623)
Enfermedad perianal, % (n/N)	40,3% (251/623)
Uso previo anti-TNF, % (n/N) - Al menos 1 anti-TNF - Al menos 2 anti-TNF	98,4% (613/623) 79,7% (447/561)
Medicación concomitante, % (n/N) - Inmunomoduladores - Corticoides	34% (212/623) 35,3% (220/623)

^{*}Dato calculado a partir de cinco de los siete estudios.

fenotipos agresivos y afectación perianal en un elevado porcentaje de casos), de larga evolución y refractarios a numerosos tratamientos (> 98% con fallo al menos a un anti-TNF).

En la Tabla 3.II se muestran las principales series publicadas¹⁷⁻²⁵ con el esquema terapéutico utilizado y sus resultados de eficacia.

Estudio (país, año)	N° pacientes	Dosis ustekinumab	Anti-TNF previo	Resultados
Kopylov et al (Canada, 2014)''	38	Inducción: • 45 mg en sem 0 y 4 (n=2) • 90 mg en sem 0, 1 y 2 (n=28) • 90 mg en sem 0 y 4 (n=4) Mantenimiento: • 45 mg cada 12 sem (n=1) o 90 mg cada 4 sem (n=8), 8s (n=28) o 12 sem (n=1)	100% 1 95% ≥ 2	• Respuesta clínica* a los 3 m: 73,6% (28/38) • Respuesta clínica* a los 6 m: 64,5% (20/31) • Respuesta clínica* a los 12 m: 47,4% (9/19) • Respuesta clínica* libre de esteroides al final de seguimiento: 73,3% (11/15)
Harris et al (EE. UU, 2016) ¹⁸	45	Inducción: • 90 mg SC sem 0,4 y 12 + 270 mg SC en sem 8 si falta rta (n=39) Mantenimiento: • 90 mg SC cada 8s	76% 3, 22% 2; 2% 1	• Respuesta clínica** a los 3 m: 46% (17/37) • Remisión clínica*** a los 3 m: 35% (13/37) • Respuesta endoscopia a 3 m: 76% (26/34) • Remisión endoscópica a 3 m: 24% (8/34)
Khorrami et al (España, 2016) ¹⁹	116	Inducción:	100% 1 87,1% ≥ 2	• Respuesta clínica** a los 3 m: 84% (97/116) • Remisión clínica** a los 3 m: 28,4% (33/116) • Respuesta clínica** a los 6 m: 76,4% (81/106) • Respuesta clínica** a los 12 m: 63,6% (56/88) • Remisión clínica*** a final de seguimiento: 37% (43/116)
Wils et al. (Francia, 2016)™	122	Inducción: ≤ 90 mg (n=39) • 135-180 mg (n=74) • ≥ 225 mg (n=9) Mantenimiento: • 90 mg cada 8 sem (n=56)	100% 1; 92% 2; 37% 3; 2% 4	Beneficio clínico**** a los 3 m: 65% (79/3122) Beneficio clínico**** mantenido a los 6 m: 93% Beneficio clínico**** mantenido a los 12 m: 68%

Tabla 3.11. (Co	<i>nt.</i>) Eficacia cl	Tabla 3.II. (Cont.) Eficacia clínica de ustekinumab en vida real	al	
Estudio (país, año) Nº pacientes	N° pacientes	Dosis ustekinumab	Anti-TNF previo	Resultados
Greenup et al (Canadá, 2017) ²¹	89	Inducción: • 90 mg en sem 0,1 y 2 (n=29) • 270 mg SC en sem 0 y 180 mg en sem 1 y 2 (n=39) Mantenimiento: • 90 mg cada 8 sem	Al menos 1 (100%)	• Respuesta clínica* a los 3 m: 56% (38/68) • Remisión sin esteroides a 3 m: 47% (9/19) • Respuesta clínica* entre 3-12 m: 72,4% (21/29) • Respuesta clínica* > 12 m: 72,4% (21/29)
Ma et al. (Canadá, 2017) ³²	167	Inducción: • 90 mg en sem 0 y 4 (n=52) • 90 mg en sem 0,1 y 2 (n=53) • 270 mg SC en sem 0 y 180 mg en sem 1 y 2 (n=11) Mantenimiento: • 90 mg cada 6 sem (n=3), 8 sem (n=138) o 12 sem (n=26)	95% 1 70% 2	A 3 m: • Respuesta clínica** 39% (65/167) • Remisión clínica** 15% (25/167) A 6 m: • Respuesta clínica** 60,3% (91/151) • Remisión clínica** 25,2% (38/151) A 12 m: • Respuesta clínica** 59,9% (66/111) • Remisión clínica** 57,9% (31/111)
Ma et al. (Canadá, 2017) ³³	104****	Inducción: Dosis media ajustada 3,5 mg/kg durante 4 sem SC (n=91) V (n=12) Mantenimiento: 90 mg cada 8 sem (n=87) o cada 12 sem (n=16)	92,3% 1	Probabilidad acumulada de mantener respuesta clínica**: • A 24 s; 95,8% • A 52 s; 71,8% Un 33,7% (35/104) perdió respuesta con un tiempo medio de 47,4 sem

Tabla 3.11. (Co	<i>n</i> t.) Eficacia c	Tabla 3.II. (Cont.) Eficacia clínica de ustekinumab en vida real	al	
Estudio (país, año) Nº pacientes	N° pacientes	Dosis ustekinumab	Anti-TNF previo	Resultados
Battat et al. (Canadá, 2017) ²⁵	62	Inducción: • 90 mg SC en sem 0,1 y 2 Mantenimiento: • 90 mg cada 4 u 8 sem	100% ≥ 1	• Respuesta clínica*** en sem 26: 80,7% (50/62) • Remisión clínica*** sem 26: 66,1% (41/62) • Remisión clínica*** sin esteroides: 50% (31/62)
Wils et al. (Francia, 2018) ²⁴	88	Inducción: • Estudio previo Mantenimiento: • Hasta 10 pautas diferentes	100% 1, 92% 2; 37% 3; 2% 4	100% 1; 92% 2; Supervivencia del tratamiento: 37% 3; 2% 4 • A un año: 78% • A dos años: 66% • A tres años: 55%

La respuesta clínica se basa en interpretación del clínico y se define como una mejoría o resolución de los síntomas asociados a la EC junto con la decisión de continuar con el tratamiento.

** La respuesta clínica viene definida por un descenso ≥ 3 puntos del índice de Harvey Bradshaw.

*** La remisión clínica se define por un índice de Harvey Bradshaw < 5.

Se define beneficio clínico como una mejoría significativa en los síntomas relacionados con la EC y test de laboratorio determinado por el médico permitiendo continuar el tratamiento con ustekinumab, asociado a una retirada completa de esteroides si los tomaban en el momento de la inclusión, sin necesidad de cirugía ni introducción de IMM.

Pacientes que alcanzaron respuesta clínica libre de esteroides tras la inducción con ustekinumab.

De forma global, aunque la definición de respuesta clínica no es homogénea, las tasas de respuesta fueron entre 39-84% a los 3 meses y 60,3-76,4% a los 6 meses. A 12 meses ≥ 60% mantiene el beneficio clínico o respuesta clínica a UST en diferentes series. Además, en la serie francesa de GETAID, con seguimiento a más largo plazo²⁴, la supervivencia de UST (persistencia del mismo tras respuesta inicial sin pérdida de respuesta, intolerancia o necesidad de cirugía) es del 66% a los dos años y 55% a los tres años.

La necesidad de optimización del tratamiento varía entre un 10-47% ^{17-19,23,24}, y salvo en la serie de Greenup et al²¹ fue efectivo en más de la mitad de pacientes para recuperar respuesta (52,9-73%).

Seguridad y efectos adversos

A pesar de que UST es un fármaco reciente dentro del arsenal terapéutico para la EC, disponemos de gran cantidad de evidencia en sus otras indicaciones previamente aprobadas (psoriasis y artritis psoriásica) que avalan un buen perfil de seguridad. Un metanálisis reciente que evaluaba la eficacia y seguridad a corto plazo de diferentes terapias biológicas en psoriasis determinó que UST presentaba el mejor perfil de eficacia-seguridad. Era el tercer fármaco más eficaz por detrás de infliximab y secukinumab, pero el único que no mostraba un riesgo aumentado de efectos adversos respecto a placebo²⁶. Disponemos de otro metanálisis que pretendía evaluar la seguridad de UST respecto a placebo en los ensayos clínicos para las distintas indicaciones (psoriasis, artritis psoriásica, esclerosis múltiple, sarcoidosis y EC). Se incluyeron siete estudios y un total de 5.351 pacientes. La tasa de efectos adversos serios fue comparable a placebo (0,04 en el grupo de UST y 0,07 en el grupo placebo con una *odds ratio* de 0,79)²⁷.

En la Tabla 3.III se resumen las reacciones adversas que han sido notificadas durante los ensayos clínicos y estudios posteriores a la comercialización. Se trata, por lo general, de efectos adversos leves y que no suelen requerir la discontinuación del fármaco. Por otro lado, la terapia biológica siempre ha provocado preocupación por el riesgo de desarrollo de efectos adversos graves, fundamentalmente infecciones graves y la aparición de neoplasias. Además, hay que tener en cuenta que la posología utilizada en psoriasis es diferente a la aprobada para la EC, donde se utiliza la vía endovenosa en la inducción y dosis más altas tanto en la

Tabla 3.III. Reacciones adversas, debidas al tratamiento con ustekinumab observadas en los ensayos clínicos y en experiencia posterior a la comercialización

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia de la reacción adversa*
Infecciones e infestaciones	Frecuente: infección de las vías respiratorias altas, nasofaringitis Poco frecuentes: celulitis, infecciones dentales, herpes zóster, infección vírica de las vías respiratorias altas, infección micótica vulvovaginal
Trastornos del sistema inmunitario	 Poco frecuentes: reacciones de hipersensibilidad (incluido exantema, urticaria) Raras: reacciones de hipersensibilidad graves (incluidos anafilaxia y angioedema)
Trastornos psiquiátricos	Poco frecuentes: depresión
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: mareo, cefalea Poco frecuentes: parálisis facial
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: dolor orofaríngeo Poco frecuentes: congestión nasal
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: diarrea, náuseas, vómitos
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Frecuentes: prurito Poco frecuentes: psoriasis pustular, exfoliación de la piel, acné Raras: dermatitis exfoliativa
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	• Frecuentes: dolor de espalda, mialgias, artralgias
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	 Frecuentes: cansancio, eritema en el lugar de inyección, dolor en el lugar de inyección Poco frecuentes: reacciones en el lugar de inyección (incluidos hemorragia, hematoma, induración, tumefacción y prurito), astenia

^{*} Muy frecuente (\geq 1/10); frecuente (\geq 1/100 a < 1/10); poco frecuente (\geq 1/1.000 a < 1/100); rara (\geq 1/10.000 a < 1/1.000); muy rara (< 1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse con los datos disponibles).

inducción como en el mantenimiento. Asimismo, en psoriasis se suele utilizar en monoterapia, mientras que en la EC un porcentaje elevado de pacientes reciben cotratamiento con inmunosupresores. Por ello, a continuación, revisamos los datos disponibles relacionados con efectos adversos graves de forma separada en psoriasis y los datos que disponemos en EC. Además, revisaremos también los datos disponibles sobre la seguridad de UST durante el embarazo y la lactancia.

Seguridad de UST en psoriasis

En los ensayos clínicos PHOENIX-128 (con 76 semanas de seguimiento) y PHOE-NIX-2²⁹ (con 52 semanas de seguimiento) la tasa de efectos adversos y efectos adversos graves fue similar a placebo, siendo los más frecuentes infecciones respiratorias de vías altas, nasofaringitis, cefalea y artralgias. Posteriormente, se publicaron los datos de seguridad a tres años de los ensayos clínicos fase II y fase III de UST en psoriasis³⁰. Incluía un total de 3.117 pacientes tratados con el fármaco. Durante el periodo controlado con placebo, la tasa de efectos adversos fue comparable con placebo (50,4% en el grupo placebo; 57,6% en el grupo de UST 45 mg y 51,6% en el grupo UST 90 mg). La tasa de efectos adversos graves fue baja y comparable entre ambos grupos (1,4%; 1,6% y 1,4% respectivamente). A los tres años de seguimiento, la tasa de efectos adversos graves por 100 pacientes-año de seguimiento fue de 6,8/100 pacientes-año en el grupo de UST 45 mg y 8,2/100 pacientes-año en el grupo UST 90 mg. La tasa de infecciones graves durante el periodo controlado con placebo fue de 1,70/100 pacientes-año en el grupo placebo, 1,97/100 pacientes-año en el grupo UST 45 mg y 0,49/100 pacientes-año en el grupo UST 90 mg.

Durante los tres años de seguimiento, estas tasas se mantuvieron estables en el grupo de UST 90 mg y disminuyeron en el grupo de UST 45 mg, sugiriendo que la exposición a largo plazo no incrementa el riesgo de infección³¹. La tasa de neoplasias por 100 pacientes-año, sin incluir el cáncer cutáneo no-melanoma, fueron comparables entre los grupos de tratamiento durante el periodo controlado con placebo (1,70 en el grupo placebo, 0,99 en el grupo UST 45 mg y 0,98 en el grupo UST 90 mg). Estas tasas se mantuvieron estables durante los tres años de seguimiento y fueron comparables con las tasas esperadas en la población general³¹. Finalmente, disponemos de datos de seguridad a cinco años de los pacientes incluidos en el ensayo clínico PHOENIX-1 (753 pacientes que recibieron al menos una dosis de UST)³².

Las tasas efectos adversos (totales, efectos adversos que conllevan la interrupción del tratamiento, infecciones, neoplasias y eventos cardiovasculares) se mantuvieron estables a lo largo de los cinco años con la excepción de una disminución gradual progresiva de la tasa de efectos adversos que conllevan la interrupción del tratamiento. Además, la tasa acumulativa de todos los efectos adversos registrados fue comparable entre los pacientes que recibían UST 45 mg y 90 mg, sugiriendo que no existe un efecto de dosis.

Por otro lado, en el año 2007 se crea el registro PSOLAR con el objetivo de evaluar la seguridad a largo plazo de los diferentes agentes terapéuticos utilizados en psoriasis³³. Se trata de cohorte prospectiva e internacional de pacientes con psoriasis que están recibiendo o son candidatos para recibir tratamiento sistémico convencional o agentes biológicos. El registro incluye a 12.095 pacientes de los cuales 4.364 reciben UST. En un análisis de los datos recogidos a fecha de agosto de 2014 con 40.388 pacientes-año de seguimiento, UST no se asocia a un incremento del riesgo de neoplasia (excluyendo cáncer cutáneo no-melanoma), eventos cardiovasculares, infecciones graves o mortalidad³⁴. En el análisis multivariante del total de pacientes incluidos se observó que la edad avanzada, diabetes, antecedente de infección significativa previo a la entrada en el registro, tabaquismo y la exposición a infliximab (hazard ratio 2,51) y adalimumab (hazard ratio 2,13) durante el registro se asociaban independientemente con el riesgo de infección grave³⁵. La exposición a UST no se asocia al riesgo de infecciones graves. En otro subanálisis, tampoco se ha encontrado una asociación significativa con el riesgo de infección por herpes zóster, sin embargo, para un total de 55 casos identificados en 10.469 pacientes las hazard ratios (HR) para UST (HR 2,73) y fármacos anti-TNF (HR 2,22) fueron elevadas³⁶. Por último, se evaluó el riesgo de neoplasia en los pacientes del registro PSOLAR, mediante un análisis de casos y controles. La exposición a UST en los diferentes intervalos evaluados (entre 0 y 3 meses, 3-12 meses y > 12 meses) no se asoció a un riesgo incrementado de neoplasia. En el caso de los agentes anti-TNF, sí que se observó una asociación estadísticamente significativa en exposiciones superiores a 12 meses³⁷.

Tanto en los datos provenientes de los ensayos clínicos como en el registro PSO-LAR no se han identificado casos de tuberculosis ni enfermedad desmielinizante^{31,34}. Únicamente se han reportado dos casos de linfoma: un varón de 65 años con diagnóstico de micosis fungoide y un paciente del estudio PHOENIX 1 que falleció por complicaciones secundarias a una perforación intestinal traumática en el que en la autopsia se encontraron datos sugestivos de una posible enfermedad de Hodgkin³¹.

Seguridad de UST en la EC

En los ensayos clínicos fase II y III llevados a cabo en pacientes con EC activa moderada-grave, la tasa de efectos adversos y efectos adversos graves fue similar a placebo en los grupos de tratamiento activo sin diferencias significativas 10,12,13. En el estudio IM-UNITI, el porcentaje de pacientes con al menos un efecto adverso a las 44 semanas fue del 81,7% en el grupo UST 90 mg cada 8 semanas, 80,3% en el grupo UST 90 mg cada 12 semanas y 83,5% en el grupo placebo. La tasa de efectos adversos graves a las 44 semanas fue de 9,9%, 12,1% y 15% respectivamente¹³. En los diferentes ensayos clínicos, con un total de 2.026 pacientes se detectaron un total de 15 neoplasias (10 recibieron al menos una dosis de UST y los 5 restantes no estuvieron expuestos) en 11 pacientes (12 neoplasias cutáneas no-melanoma, un cáncer de próstata, un mieloma múltiple y un adenocarcinoma metastásico de intestino delgado en cuya pieza quirúrgica se identificó incidentalmente un tumor carcinoide). Únicamente se han registrado 4 infecciones oportunistas (una histoplasmosis diseminada, una meningitis por listeria y dos candidiasis esofágicas) 10,12,13. Se detectó un caso de tuberculosis pulmonar activa a los 10 meses de recibir una única dosis de 130 mg de UST endovenoso en un paciente asignado a recibir placebo durante la fase de mantenimiento¹³.

Los datos de seguridad de la fase de extensión a largo plazo de los pacientes que completaron el estudio IM-UNITI a 96 semanas reflejan tasas similares de efectos adversos cada 100 habitantes-año respecto a placebo (484,39 frente a 447,76), de efectos adversos graves (19,24 frente a 18,82) y de infecciones graves (4,09 frente a 4,02). Además, no se encontraron diferencias entre UST 90 mg cada 8 o cada 12 semanas. El número de neoplasias por 100 habitantes-año fue de 2,60 para el grupo placebo y 0,37 para los pacientes tratados con UST¹⁴. Se reportó un caso de tuberculosis en un paciente que recibía UST 90 mg cada 8 semanas. El *screening* previo para infección latente había resultado negativo y los investigadores consideraron que no tenía relación con la administración de UST¹⁴.

En cuanto a las series publicadas en «vida real»¹⁷⁻²⁵, la tasa de efectos adversos varía entre un 9% y un 50%, la mayoría leves (cefalea, infecciones leves, mialgias y artralgias) y que en < 7% de los casos conllevan la interrupción del tratamiento. No se han detectado casos de tuberculosis, infecciones oportunistas ni linfoma. Se han publicado tres neoplasias (un adenocarcinoma anal en un paciente con EC con enfermedad perianal grave de larga evolución e inicio en edad pediátrica²⁴

y dos cánceres colorrectales en pacientes a quienes previamente se les había detectado displasia en una colonoscopia²⁴). Se ha notificado un caso de esclerosis lateral amiotrófica²¹ y un caso de enfermedad desmielinizante central en un varón de 63 años previamente expuesto a tres fármacos anti-TNF³⁸. En todas las series publicadas, únicamente se ha notificado una muerte (un varón de 86 años con comorbilidad cardiaca y pulmonar) que no parecía tener relación con UST a criterio de los investigadores²². Finalmente, la incidencia de reacciones adversas en el lugar de inyección o relacionadas con la infusión reportadas tanto en los ensayos clínicos como en los estudios observacionales son muy bajas (0-6,9%), sin haberse descrito casos de reacciones graves ni anafilaxia^{14,19,21,22,24}.

En un reciente estudio, tampoco se observaron diferencias significativas en cuanto a infecciones postquirúrgicas entre 44 pacientes que recibieron UST (13%) y 169 que recibieron fármacos anti-TNF (20%)³⁹.

Seguridad de UST en el embarazo y lactancia

UST está clasificado como un fármaco clase B por la Food and Drug Administration (al igual que los fármacos anti-TNF). Estudios en animales no han demostrado riesgo, pero no existen estudios específicos y controlados en mujeres embarazadas expuestas a UST.

Los escasos datos publicados provienen fundamentalmente de mujeres con psoriasis. En este sentido, tanto los datos de seguridad provenientes de los ensayos clínicos, donde se registraron 31 embarazos, como datos del registro PSOLAR sugieren que UST es seguro durante el embarazo, no observándose un incremento de abortos, partos prematuros ni anomalías congénitas^{30,40}. En una revisión de la literatura se identificaron 65 casos reportados de mujeres en tratamiento con UST que quedaron embarazadas (la mayoría en tratamiento por psoriasis y solo tres casos por EC)⁴¹. Entre todos los casos publicados o datos no publicados de estudios clínicos se ha descrito aborto espontáneo en 6 casos (9%), 16 casos de nacimientos a término sin complicaciones ni anomalías congénitas, un caso de parto prematuro con un recién nacido que presentaba un defecto del septo atrioventricular y arco aórtico derecho, y dos casos de recién nacidos con ictericia neonatal. De los casos restantes comunicados, en 30 de ellos los resultados del embarazo son desconocidos y en 10 casos se llevó a cabo un aborto electivo. Una serie reciente de un hospital del Reino Unido, recoge 10 embarazos en mujeres

con psoriasis expuestas a UST. En 9 de los casos, UST fue interrumpido en el primer trimestre y un caso en el segundo trimestre. Hubo dos abortos en la misma paciente, la cual tenía historia previa de abortos y un síndrome de ovario poliquístico. Esa misma paciente tuvo un tercer embarazo dando a luz a una niña sana prematura. Los otros siete embarazos se desarrollaron sin complicaciones⁴².

En EC únicamente disponemos de tres casos publicados hasta la fecha (dos embarazos llevados a término sin complicaciones con exposición a UST hasta el tercer trimestre y un caso que terminó en aborto espontáneo en una mujer de 32 años con EC grave con fallo a dos anti-TNF y vedolizumab e historia previa de abortos) 41,43. Además, en una serie de pacientes con EC tratados con UST describen que cuatro mujeres se quedaron embarazadas estando en tratamiento con UST y continuaron con el tratamiento (dos de ellas tuvieron un parto a término sin complicaciones, otra estaba en el tercer trimestre de embarazo sin complicaciones y una cuarta tuvo un aborto a las 4 semanas de gestación y estaba nuevamente embarazada al redactarse el artículo)²¹. Por lo tanto, si bien no podemos aconsejar el uso de UST durante el embarazo a falta de evidencia más robusta, en caso de embarazo inadvertido se debe realizar una valoración cuidadosa del riesgo-beneficio para la madre y el feto, puesto que los datos disponibles sugieren que al menos UST tiene un perfil de seguridad similar a los fármacos anti-TNF.

En cuanto a la lactancia, en un estudio reciente que pretendía valorar la presencia de fármacos biológicos en leche materna de mujeres que reciben tratamiento para su enfermedad inflamatoria intestinal se incluyeron seis mujeres expuestas a UST⁴⁴. El fármaco se detectó en leche materna en cuatro de las seis mujeres en baja concentración (máximo 1,57 µg/ml con un pico máximo a las 12-24 horas de la administración). La presencia de UST en leche materna, así como del resto de biológicos, no se asoció a un mayor riesgo de infecciones para el niño ni a un retraso en el desarrollo y adquisición de habilidades durante los primeros 12 meses de vida. No obstante, aunque la lactancia materna en mujeres expuestas a UST no parece conllevar un riesgo para el niño, al igual que con el resto de fármacos biológicos, es razonable evitar la exposición a vacunas con virus vivos atenuados durante los primeros 6 meses de vida del recién nacido.

Preguntas prácticas sobre el uso de ustekinumab donde existe poca evidencia

¿Es necesario el uso de inmunomoduladores concomitantes?

El uso de inmunomoduladores (IMM) concomitantemente a las terapias biológicas ha sido debate y causa de controversia en los últimos años. Las últimas guías de GETECCU abogan por el uso de la combinación de los dos fármacos⁴⁵, mientras que en a ECCO solo lo recomiendan con infliximab⁴⁶; sin embargo, a pesar de que para los clínicos esta es una cuestión importantísima en el manejo diario de nuestros pacientes, los nuevos fármacos no suelen, en sus primeros estudios, aportar suficiente información a este respecto. Al intentar extrapolar los resultados de otras patologías, observamos que en los estudios de psoriasis no se ha tenido en consideración este aspecto³², mientras que en los estudios de artritis psoriásica, el uso concomitante de metotrexato no pareció influir en la seguridad o eficacia de UST⁴⁷. Centrándonos en los estudios diseñados específicamente para evaluar la eficacia de UST en EC, observamos que sorprendentemente en los ensayos clínicos fase lla y Ilb no se hace ninguna referencia a la influencia de los IMM en términos de eficacia y seguridad^{10,12}.

En los estudios UNITI, a pesar de que el empleo de inmunosupresores concomitantes no ha sido un factor analizado como un objetivo específico, en los apéndices sí que existen datos publicados. Estos resultados solo descritos en los estudios de inducción son bastante controvertidos, puesto que en el UNITI-1 las diferencias con placebo eran mayores y significativas en los pacientes que recibían UST en monoterapia y no se observaban en los que recibían terapia combinada. En el UNITI-2, en ambos grupos, tanto en monoterapia como en combinación, se observaban diferencias estadísticamente significativas en cuanto a una mejor respuesta clínica que con placebo¹³. Por otro lado, los datos que provienen de las series retrospectivas son contradictorios. En la serie francesa el uso concomitante de IMM fue un factor predictivo de beneficio clínico a los 3 meses²⁰ y en la serie de Ma et al. el tratamiento de combinación se asoció a una reducción del riesgo de pérdida de respuesta durante el mantenimiento²³. Por el contrario, en otras series no se ha encontrado una asociación positiva en términos de respuesta clínica y remisión en aquellos pacientes que estaban en cotratamiento con IMM al inicio del tratamiento con ustekinumab 17,19,25.

Todo esto nos hace plantear una nueva pregunta: ;será que no se producen anticuerpos antiustekinumab? La respuesta es que sí que se producen. Aproximadamente el 5% de los pacientes tratados en los estudios clínicos centrados en la psoriasis desarrollaron anticuerpos (generalmente de título bajo) frente a UST⁴⁸. No se observó ninguna correlación aparente entre el desarrollo de anticuerpos y las reacciones en el punto de inyección, pero la eficacia tendió a ser inferior en los pacientes con resultado positivo para anticuerpos frente a UST. En los primeros estudios específicos de EC, solamente se detectaron anticuerpos en el 0,7% de los pacientes tratados, si bien los análisis son limitados en el tiempo¹². En los estudios UNITI, la tasa de formación de anticuerpos fue del 2,3% (27/1.154) en la semana 44 y del 4,2% (10/237) en la semana 96. En los pacientes con UST cada 8 semanas sin ajuste de dosis los desarrollaron el 2,4%, mientras que aparecieron en el 8,2% (5/61) de los sujetos con placebo de mantenimiento (solo UST de inducción)¹³. En cuanto a la influencia del empleo de inmunosupresores en el desarrollo de anticuerpos, se observaron en el 1,9% (7/375) de los que recibían combinación y en el 2,6% (20/779) de los que estaban en monoterapia. En este mismo estudio tampoco se observó influencia de los inmunosupresores concomitantes en las concentraciones del fármaco, por lo que concluyen que el empleo de inmunosupresores concomitantes no tiene un papel relevante⁴⁹.

Un dato relevante es que en la ficha técnica de UST se especifica que el uso concomitante de inmunosupresores en los estudios en EC no ha influido en la eficacia y seguridad del fármaco, por lo que podría interpretarse como una invitación a su empleo en monoterapia en las circunstancias necesarias, pudiendo considerarse esto un factor diferenciador con otras terapias biológicas.

Ustekinumab y curación mucosa

La actividad inflamatoria en la enfermedad de Crohn provoca un daño progresivo intestinal, en ocasiones de forma silente, que puede desembocar en una importante discapacidad. El control de los síntomas, aunque es un objetivo primordial, se ha visto que no es un objetivo suficiente en sí mismo para frenar la progresión de la enfermedad. La curación mucosa, definida como la ausencia de ulceraciones en la ileocolonoscopia o resolución de la inflamación en las técnicas de imagen sectoriales ha sido propuesta como uno de los objetivos a alcanzar en las estrategias *treat to target* con el fin de alcanzar una remisión profunda e intentar alterar la evolución natural de la enfermedad⁵⁰. Esto se debe a que la curación mucosa se asocia a un menor

número de recaídas, menor necesidad de hospitalizaciones y cirugía, así como a una mayor probabilidad de mantenerse en remisión profunda⁵¹.

En un subestudio de los ensayos UNITI se incluyeron 334 pacientes a quienes se les había realizado una ileocolonoscopia a la inclusión con un SES-CD \geq 3 (20% con actividad endoscópica leve, 50% con actividad moderada y un 30% con actividad grave)⁵². Estos pacientes pasaron por una nueva exploración a la semana 8 de inducción y a la semana 44. Todas las colonoscopias fueron evaluadas centralizadamente por un único lector de forma ciega.

Los pacientes que recibieron UST presentaron una mayor reducción del SES-CD a la semana 8 de inducción (objetivo primario) respecto a placebo (2,8 puntos frente a 0,7 puntos) con significación estadística. En la semana 8, en el grupo de pacientes tratados con UST respecto a placebo se observó mayor respuesta endoscópica, definida como una reducción en el SES-CD \geq 50% (20,6% frente a 13,4%), mayor proporción de remisión endoscópica, definida como un SES-CD \leq 2 (7,7% frente a 4,1%) y mayor proporción de curación mucosa entendida como ausencia de úlceras en ningún segmento (9% frente a 4,1%) sin alcanzar la significación estadística.

En la semana 44, los pacientes del grupo UST presentaron una mayor proporción de respuesta endoscópica (17,4% frente a 4,2%), remisión endoscópica (10,9% frente a 4,2%) y curación mucosa (13% frente a 4,2%) respecto a placebo sin alcanzar la significación estadística. Al analizar las dos pautas de mantenimiento, la pauta de UST 90 mg cada 8 semanas fue numéricamente superior a la pauta cada 12 semanas en alcanzar respuesta endoscópica (24,1% frente a 5,9%) y curación mucosa (17,2% frente a 5,9%), lo que sugiere un potencial efecto de dosis, ya que en términos de respuesta endoscópica la dosis de 90 mg cada 8 semanas alcanzó la significación estadística respecto a placebo⁵².

En el estudio prospectivo de Battat et al, en la semana 26 un 58,9% de los pacientes obtuvieron respuesta endoscópica y un 19,6% remisión endoscópica (SES-CD \leq 2). Aquellos pacientes con niveles medios de UST > 4,5 µg/ml en la semana 26 obtuvieron mayor tasa de respuesta endoscópica (76% frente a 40,7%; p = 0,008) y remisión endoscópica (27,6% frente a 11,1%)²⁵.

En la serie de Ma et al, de los 141 pacientes en los que se evaluó la respuesta, bien endoscópicamente o radiológicamente, se observó respuesta objetiva (mejoría

respecto a la basal con al menos resolución de las úlceras profundas) en el 54,5% a los 6 meses y 55,8% a los 12 meses. La remisión endoscópica, definida como normalización de la mucosa a excepción de la presencia de aftas residuales, se alcanzó en el 27,2% de los pacientes a los 12 meses²².

En otras series retrospectivas publicadas con uso de ustekinumab en régimen subcutáneo por uso compasivo, la respuesta endoscópica varió entre un 72-83% y la curación mucosa entre un 9-39%^{17,18,20,21}.

¿Sabemos qué factores pueden influir en la eficacia de ustekinumab?

Durante las últimas dos décadas, se ha producido una revolución en el manejo de la enfermedad de Crohn gracias, en parte, a la aparición de los fármacos biológicos con distintas dianas terapéuticas. Esto ha provocado un interés por avanzar hacia una medicina personalizada. Para ello, es muy importante conseguir identificar precozmente a aquellos pacientes que presentan un elevado riesgo de enfermedad complicada y, asimismo, determinar qué terapias específicas se adaptan mejor a cada paciente, identificando factores predictores de respuesta⁵³. En la actualidad, disponemos de datos escasos con UST que provienen de los ensayos clínicos y de algunas de las series observacionales publicadas.

En el análisis por subgrupos de los estudios UNITI, se observó una mayor tasa de respuesta clínica en mujeres, pacientes jóvenes, pacientes con una enfermedad de corta duración (≤ 5 años) y aquellos con afectación ileocólica en la semana 6 y 44 con respecto a placebo. Además, los pacientes con fallo previo a anti-TNF tuvieron tasas más bajas de remisión y respuesta clínica, aunque sin significación estadística¹³

Las series retrospectivas en vida real también publicadas han intentado identificar factores asociados a la respuesta a UST. En la serie española, la respuesta inicial al tratamiento se asoció al mantenimiento de la misma al final del seguimiento, mientras que el antecedente de resección intestinal se asoció a pérdida de respuesta durante el seguimiento (OR: 2,09)¹9. En la serie canadiense, la afectación ileocólica se asoció positivamente a alcanzar respuesta clínica a los 6 meses y a un menor riesgo de pérdida de respuesta durante el mantenimiento. Por el contrario, un HBI score ≥ 7 previo a la inducción y el fenotipo estenosante se

asociaron negativamente 22,23 . Finalmente, en la serie publicada por Battat et al, niveles de UST superiores a 4,5 µg/ml en la semana 26 se asociaron a respuesta endoscópica 25 .

Eficacia en la enfermedad perianal

Por experiencia, sabemos que las formas perianales son probablemente uno de los subtipos de EC más graves y con unas tasas mayores de fracaso o pérdida de respuesta a anti-TNF. Por lo tanto, es lógico preguntarnos si existe experiencia con este fármaco en la EC perianal. A día de hoy no existe ningún estudio específico que lo evalúe, pero tenemos datos indirectos de los estudios pivotales y de los estudios en vida real. Analizando con detenimiento los ensayos pivotales publicados, observamos que ni en el fase lla ni en la fase llb se realiza un análisis específico de las formas perianales. En los ensayos de inducción UNITI-1 y UNITI-2 se incluyen pacientes con afectación perianal, un 43% y 28% respectivamente, sin embargo, cuando se analizan los datos de enfermedad activa en el momento de recibir UST, las cifras son inferiores¹³.

En un análisis post hoc presentado a congresos como ECCO y DDW, pero aún no publicado, se observó que en un subgrupo de pacientes con fístulas supurantes en el momento basal (8,8%; n = 26), 12/15 (80%) de los pacientes tratados con UST mostraron respuesta en cuanto a las fístulas a lo largo de 44 semanas (definida como una disminución ≥ 50% del número de fístulas supurantes con respecto al momento basal del estudio de inducción) en comparación con 5/11 (45,5%) expuestos al placebo. En cuanto a las series de vida real, en general al tratarse de pacientes multirrefractarios, es común que un número no desdeñable de pacientes tenga enfermedad perianal activa.

Con las limitaciones que supone el hecho de que sean series retrospectivas, son interesantes los datos de la serie canadiense, en la que en 45 pacientes con enfermedad perianal tratados con UST en la inducción se demostró cierre mediante resonancia pélvica de las fístulas en el 31%²². En la serie española se incluyen 18 pacientes con enfermedad perianal activa, de los cuales el 61% presenta algún tipo de mejoría¹⁹. Con estos datos, siempre a la espera de un ensayo bien diseñado y específico en este subgrupo de pacientes, podemos afirmar que UST podría ser una opción en pacientes refractarios a otras terapias.

Eficacia en manifestaciones extraintestinales

Las manifestaciones extraintestinales son muy comunes en los pacientes con EC y suelen empeorar su calidad de vida, condicionando las terapias que deben emplearse. Partiendo de que no existe un estudio específico de UST en manifestaciones extraintestinales, tenemos el dato de que más del 50% de los pacientes con EC incluidos en los UNITI presentaban manifestaciones extraintestinales y que en ningún subanálisis la presencia de las mismas se ha reportado como factor de peor respuesta¹³. Si bien las indicaciones de artritis psoriásica y psoriasis de UST no son las manifestaciones extraintestinales típicas de la EC, existen datos indirectos y casos clínicos que han descrito la eficacia de UST en manifestaciones extraintestinales articulares y cutáneas. En el estudio pivotal reumatológico PSUMMIT, se observó eficacia de UST en la artritis periférica, dactilitis y entesitis, todas ellas entidades muy comunes en los pacientes con EC54. En cuanto a las manifestaciones extraintestinales dermatológicas, se han reportado varios casos de piodermas gangrenosos refractarios a anti-TNF, en los que UST ha sido eficaz, incluso en formas periestomales⁵⁵. Con respecto a las manifestaciones oculares como epiescleritis, no se dispone de datos en la actualidad sobre la eficacia de UST.

Cada vez son más comunes las publicaciones que nos confirman los efectos paradójicos de los biológicos, que son aquellos que aparecen tras el uso de estos medicamentos, a pesar de que para estas complicaciones estos mismos fármacos tienen un efecto beneficioso conocido. Sin duda, el efecto paradójico más descrito en los pacientes con EC es la psoriasis⁵⁶.

Dado que UST es un fármaco tan eficaz para el tratamiento de la psoriasis, se podría pensar que podría ser el fármaco de elección en este tipo de efectos paradójicos. De hecho, se ha referido su empleo con excelentes resultados en series de casos⁵⁷; sin embargo, también se han referido casos de psoriasis pustular en pacientes con tratamiento con UST⁵⁸.

¿Qué hacer ante una pérdida de respuesta a UST?

Por la experiencia acumulada con otros biológicos, en especial los anti-TNF, sabemos que en un porcentaje de pacientes ocurren pérdidas de respuesta⁵⁹. Si bien con UST los datos a largo plazo de pérdidas de respuesta parecen muy esperanzadores, con un más del 80% de mantenimiento de remisión a los dos años en los

pacientes que la habían alcanzado al año¹⁴. A pesar de estos datos, en la práctica clínica diaria se observan pérdidas de respuesta, sin haber una clara indicación sobre cómo actuar en estas situaciones. Como se ha explicado previamente, no parece que la estrategia de añadir inmunosupresores sea la más eficaz.

No disponemos de datos en los estudios UNITI sobre la intensificación a menos de 8 semanas, aunque sí datos que avalan que los pacientes que reciben UST 90 mg/12 semanas, si pierden respuesta muchos de ellos (más del 50%) la recuperan si reciben una pauta cada 8 semanas. En las series abiertas, sí que se tienen datos de intensificación, fundamentalmente a 90 mg cada 4 semanas, donde se ha observado una recuperación de la respuesta²⁵.

Otra opción referida solamente a congresos, pero a día de hoy aún no publicada, es realizar una reinducción intravenosa en los pacientes que han perdido respuesta^{60,61}, si bien esta estrategia parece más lógica en aquellos pacientes que habían recibido regímenes de inducción subcutáneos.

Posicionamiento práctico del fármaco

Debido a la reciente llegada de UST al arsenal terapéutico de la EC, todavía no se encuentra posicionado en muchas guías internacionales, sin embargo, en una reciente opinión de expertos italianos recomiendan su uso en fallo primario y secundario a anti-TNF o como primera opción en pacientes con enfermedades inmunomediadas asociadas como psoriasis⁷.

En nuestra opinión, coincidimos en muchos aspectos con la de expertos italianos, parece claro que, a día de hoy, en un fallo primario a anti-TNF, tiene mucho más sentido cambiar de mecanismo de acción, por lo que UST es un candidato en este escenario. Asimismo, ha demostrado una gran eficacia en los pacientes con fallo secundario a anti-TNF, con unas ventajas posológicas y de comodidad evidentes, unido a la posibilidad de emplearse en monoterapia sin inmunosupresores, deberemos considerar la opción de UST en estos escenarios. Dada su eficacia, su perfil de seguridad y baja inmunogenicidad puede ser una opción *naïve* no solo en los pacientes con contraindicaciones a anti-TNF, sino en situaciones especiales que obliguen a la monoterapia o lleven asociada una patología como psoriasis o artritis psoriásica que responda bien al fármaco.

Conclusiones

La llegada de los fármacos anti-IL-12/23 y en concreto de UST ha sido una gran noticia y un avance considerable en el tratamiento de los pacientes con EC. Son varios los aspectos destacables de esta terapia, como el hecho de ser un mecanismo de acción diferente, su eficacia a corto y largo plazo, su cómoda posología de administración, su buen perfil de seguridad y la posibilidad de poder emplearse en monoterapia. Todo ello hace que a día de hoy UST ya esté totalmente integrado dentro de nuestro arsenal terapéutico y, esperemos que con la llegada de más datos que provengan de nuevos ensayos y de estudios en vida real, continúe durante mucho tiempo siendo una alternativa eficaz y segura para los pacientes con EC.

Bibliografía

- Shanahan F. Inflammatory bowel disease: immunodiagnostics, immunotherapeutics, and ecotherapeutics. Gastroenterology. 2001 Feb; 120(3): 622-35.
- Souto Rodriguez R, Swoger JM, Barreiro-De Acosta M, Regueiro M. Maximizing the effect of biologics in inflammatory bowel disease. *Minerva Gastroenterol Dietol*. 2012 Jun; 58(2): 101-22.
- Strober W, Zhang F, Kitani A, Fuss I, Fichtner-Feigl S. Proinflammatory cytokines underlying the inflammation of Crohn's disease. Curr Opin Gastroenterol. 2010 Jul; 26(4): 310-7.
- Wang K1, Zhang H, Kugathasan S, Annese V, Bradfield JP, Russell RK, Sleiman PM, Imielinski M, Glessner J H. Diverse genome-wide association studies associate the IL12/IL23 pathway with Crohn Disease. Am J Hum Genet. 2009; 84(3): 399-405.
- Simon EG, Ghosh S, Iacucci M, Moran GW. Ustekinumab for the treatment of Crohn's disease: can it find its niche? Therap Adv Gastroenterol. 2016 Jan; 9(1): 26-36.
- Jauregui-Amezaga A, Somers M, De Schepper H, Macken E. Next generation of biologics for the treatment of Crohn's disease: an evidence-based review on ustekinumab. Clin Exp Gastroenterol. 2017; 10: 293-301.
- 7. Armuzzi A, Ardizzone S, Biancone L, Castiglione F, Danese S, Gionchetti P, et al. Ustekinumab in the management of Crohn's disease: Expert opinion. *Dig Liver Dis.* 2018; 50(7): 653-60.
- 8. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. *Informe de Posicionamiento Terapéutico de ustekinumab (Stelara*) en enfermedad de Crohn.* 2017.

- Stallmach A, Marth T, Weiss B, Wittig BM, Hombach A, Schmidt C, et al. An interleukin 12 p40-lgG2b fusion protein abrogates T cell mediated inflammation: anti-inflammatory activity in Crohn's disease and experimental colitis in vivo. Gut. 2004 Mar; 53(3): 339-45.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Fedorak RN, Scherl E, Fleisher MR, Katz S, et al. A Randomized Trial of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients with Moderate-to-Severe Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2008; 135(4): 1130-41.
- Toedter GP, Blank M, Lang Y, Chen D, Sandborn WJ, de Villiers WJS. Relationship of C-reactive protein with clinical response after therapy with ustekinumab in Crohn's disease. Am J Gastroenterol. 2009 Nov; 104(11): 2768-73.
- Sandborn WJ, Gasink C, Gao L-L, Blank MA, Johanns J, Guzzo C, et al. Ustekinumab Induction and Maintenance Therapy in Refractory Crohn's Disease. N Engl J Med. 2012; 367(16): 1519-28.
- 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.
- 14. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Gasink C, Jacobstein D, Zou B, Johanns J, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab for Crohn's disease through the second year of therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018 Jul; 48(1): 65-77.
- Hindryckx P, Baert F, Hart A, Armuzzi A, Panès J, Peyrin-Biroulet L, et al. Clinical trials in luminal Crohn's disease: a historical perspective. J Crohns Colitis. 2014 Nov; 8(11): 1339-50.
- Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. N Engl J Med. 2000 Jun 22; 342(25): 1887-92.
- 17. Kopylov U, Afif W, Cohen A, Bitton A, Wild G, Bessissow T, et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease-The McGill experience. J Crohns Colitis. 2014; 8(11):1516-22.
- Harris KA, Horst S, Gadani A, Nohl A, Annis K, Duley C, et al. Patients with Refractory Crohn's Disease Successfully Treated with Ustekinumab. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22(2): 397-401.
- Khorrami S, Ginard D, Marín-Jiménez I, Chaparro M, Sierra M, Aguas M, et al. Ustekinumab for the Treatment of Refractory Crohn's Disease: The Spanish Experience in a Large Multicentre Open-label Cohort. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(7):1662-9.
- 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.

- 21. Greenup AJ, Rosenfeld G, Bressler B. Ustekinumab use in Crohn's disease: a Canadian tertiary care centre experience. *Scand J Gastroenterol*. 2017; 52(12): 1354-9.
- 22. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, Devlin SM, Stern N, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45(9): 1232-43.
- 23. Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, Devlin SM, Stern N, et al. Long-term Maintenance of Clinical, Endoscopic, and Radiographic Response to Ustekinumab in Moderate-to-Severe Crohn's Disease: Real-world Experience from a Multicenter Cohort Study. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 23(5): 833-9.
- Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, Brixi H, Bourrier A, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab in 122 refractory Crohn's disease patients: a multicentre experience. Aliment Pharmacol Ther. 2018; 47(5): 588-95.
- Battat R, Kopylov U, Bessissow T, Bitton A, Cohen A, Jain A, et al. Association Between Ustekinumab Trough Concentrations and Clinical, Biomarker, and Endoscopic Outcomes in Patients with Crohn's Disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017; 15(9): 1427-1434.e2.
- Gómez-García F, Epstein D, Isla-Tejera B, Lorente A, Vélez García-Nieto A, Ruano J. Short-term efficacy and safety of new biological agents targeting the interleukin-23-T helper 17 pathway for moderate-to-severe plaque psoriasis: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Dermatol*. 2017; 176(3): 594-603.
- 27. Rolston VS, Kimmel J, Hudesman D, Chang S, Bosworth BP, Popov V. Adverse Events with use of Ustekinumab: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017; 152(5): S578-9.
- 28. Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, Yeilding N, Guzzo C, Wang Y, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008 May 17; 371(9625): 1665-74.
- Papp K a, Langley RG, Lebwohl M, Krueger GG, Szapary P, Yeilding N, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 52-week results from a randomised, double-blind, placebocontrolled trial (PHOENIX 1). *Lancet.* 2008; 17; 371(9625): 1675-84.
- Lebwohl M, Leonardi C, Griffiths CEM, Prinz JC, Szapary PO, Yeilding N, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis (Part I of II): Results from analyses of general safety parameters from pooled Phase 2 and 3 clinical trials. J Am Acad Dermatol. 2012; 66(5): 731-41.
- 31. Gordon KB, Papp KA, Langley RG, Ho V, Kimball AB, Guzzo C, et al. Long-term safety experience of ustekinumab in patients with moderate to severe psoriasis (Part II of II): Results from analyses of infections and malignancy from pooled phase II and III clinical trials. J Am Acad Dermatol. 2012; 66(5): 742-51.

- 32. Kimball AB, Papp KA, Wasfi Y, Chan D, Bissonnette R, Sofen H, et al. Long-term efficacy of ustekinumab in patients with moderate-to-severe psoriasis treated for up to 5 years in the PHOENIX 1 study. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2013; 27(12): 1535-45.
- Gottlieb AB, Kalb RE, Langley RG, Krueger GG, de Jong EMGJ, Guenther L, et al. Safety observations in 12095 patients with psoriasis enrolled in an international registry (PSOLAR): experience with infliximab and other systemic and biologic therapies. J Drugs Dermatol. 2014; 13(12): 1441-8.
- 34. Papp K, Gottlieb AB, Naldi L, Pariser D, Ho V, Goyal K, et al. Safety Surveillance for Ustekinumab and Other Psoriasis Treatments from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). *J Drugs Dermatol.* 2015; 14(7): 706-14.
- Kalb RE, Fiorentino DF, Lebwohl MG, Toole J, Poulin Y, Cohen AD, et al. Risk of serious infection with biologic and systemic treatment of psoriasis: Results from the psoriasis longitudinal assessment and registry (PSOLAR). JAMA Dermatology. 2015; 151(9): 961-9.
- Shalom G, Naldi L, Lebwohl M, Nikkels A, de Jong EMGJ, Fakharzadeh S, et al. Biological treatment for psoriasis and the risk of herpes zoster: Results from the Psoriasis Longitudinal Assessment and Registry (PSOLAR). J Dermatolog Treat. 2018 Apr 5; 1-20.
- 37. Fiorentino D, Ho V, Lebwohl MG, Leite L, Hopkins L, Galindo C, et al. Risk of malignancy with systemic psoriasis treatment in the Psoriasis Longitudinal Assessment Registry. J Am Acad Dermatol. 2017; 77(5): 845-854.e5.
- 38. Badat Y, Meissner WG, Laharie D. Demyelination in a patient receiving ustekinumab for refractory Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Sep; 8(9): 1138-9.
- 39. Lightner AL, McKenna NP, Tse CS, Hyman N, Smith R, Ovsepyan G, et al. Postoperative Outcomes in Ustekinumab-Treated Patients Undergoing Abdominal Operations for Crohn's Disease. *J Crohns Colitis*. 2018 Mar 28; 12(4): 402-7.
- 40. Kimball AB, Guenther L, De Jong E, Kalia S, Goyal K, Langholff W, et al. Pregnancy outcomes in women with moderate to severe psoriasis: The PSOLAR experience. *J Invest Dermatol.* 2015; 135: S16.
- 41. Venturin C, Nancey S, Danion P, Uzzan M, Chauvenet M, Bergoin C, et al. Fetal death in utero and miscarriage in a patient with Crohn's disease under therapy with ustekinumab: Case-report and review of the literature. *BMC Gastroenterol*. 2017; 17(1): 10-3.
- 42. Watson N, Wu K, Farr P, Reynolds N, Hampton P. Ustekinumab Exposure during Conception and Pregnancy in Patients with Chronic Plaque Psoriasis a case series of 10 pregnancies. *Br J Dermatol.* 2018 Aug 13; 0-2.
- 43. Cortes X, Borrás-Blasco J, Antequera B, Fernandez-Martinez S, Casterá E, Martin S, et al. Ustekinumab therapy for Crohn's disease during pregnancy: a case report and review of the literature. *J Clin Pharm Ther.* 2017; 42(2): 234-6.

- Matro R, Martin CF, Wolf D, Shah SA, Mahadevan U. Exposure Concentrations
 of Infants Breastfed by Women Receiving Biologic Therapies for Inflammatory
 Bowel Diseases and Effects of Breastfeeding on Infections and Development.
 Gastroenterology. 2018; 155(3): 696-704.
- 45. Cabriada JL, Vera I, Domènech E, Barreiro-de Acosta M, Esteve M, Gisbert JP, et al. Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis on the use of anti-tumor necrosis factor drugs in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol.* 2013 Mar; 36(3): 127-46.
- 46. Gomollón F, Dignass A, Annese V, Tilg H, Van Assche G, Lindsay JO, et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management. J Crohns Colitis. 2017 Jan; 11(1): 3-25.
- 47. McInnes IB, Kavanaugh A, Gottlieb AB, Puig L, Rahman P, Ritchlin C, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in patients with active psoriatic arthritis: 1 year results of the phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled PSUMMIT 1 trial. *Lancet*. 2013; 382(9894): 780-9.
- 48. Hsu L, Snodgrass BT, Armstrong AW. Antidrug antibodies in psoriasis: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2014 Feb; 170(2): 261-73.
- 49. Adedokun OJ, Xu Z, Gasink C, Jacobstein D, Szapary P, Johanns J, et al. Pharmacokinetics and Exposure Response Relationships of Ustekinumab in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018; 154(6): 1660-71.
- Allen PB, Olivera P, Emery P, Moulin D, Jouzeau J-Y, Netter P, et al. Review article: moving towards common therapeutic goals in Crohn's disease and rheumatoid arthritis. Aliment Pharmacol Ther. 2017; 45(8): 1058-72.
- De Cruz P, Kamm MA, Prideaux L, Allen PB, Moore G. Mucosal healing in Crohn's disease: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Feb; 19(2): 429-44.
- 52. Rutgeerts P, Gasink C, Chan D, Lang Y, Pollack P, Colombel J, et al. Efficacy of Ustekinumab for Inducing Endoscopic Healing in Patients with Crohn's Disease. *Gastroenterology*. 2018 Oct; 155(4): 1045-58.
- 53. Flamant M, Roblin X. Inflammatory bowel disease: towards a personalized medicine. *Therap Adv Gastroenterol.* 2018; 11: 1756283X17745029.
- 54. Kavanaugh A, Puig L, Gottlieb AB, Ritchlin C, You Y, Li S, et al. Efficacy and safety of ustekinumab in psoriatic arthritis patients with peripheral arthritis and physician-reported spondylitis: *post hoc* analyses from two phase III, multicentre, double-blind, placebo-controlled studies (PSUMMIT-1/PSUMMIT-2). *Ann Rheum Dis.* 2016 Nov; 75(11): 1984-8.
- 55. Fahmy M, Ramamoorthy S, Hata T, Sandborn WJ. Ustekinumab for peristomal pyoderma gangrenosum. *Am J Gastroenterol.* 2012 May; 107(5): 794-5.

- Cullen G, Kroshinsky D, Cheifetz AS, Korzenik JR. Psoriasis associated with antitumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel disease: a new series and a review of 120 cases from the literature. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 Dec; 34(11-12): 1318-27.
- 57. Pugliese D, Guidi L, Ferraro PM, Marzo M, Felice C, Celleno L, et al. Paradoxical psoriasis in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease receiving treatment with anti-TNF alpha: 5-year follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015 Oct; 42(7): 880-8.
- 58. Matsumoto R, Nakamizo S, Tanioka M, Miyachi Y, Kabashima K. Leukocytoclastic vasculitis with eosinophilic infiltration in an HIV-positive patient. *Eur J Dermatol*. 2011; 21(1): 103-4.
- 59. Gisbert JP, Panés J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol*. 2009 Mar; 104(3): 760-7.
- 60. Heron V, Restellini S, Bessissow T, Lemieux C, Lakatos P, Wild G, et al. P438 Reinduction with ustekinumab in Crohn's disease patients with a loss of response to treatment. *J Crohns Colitis*. 2018 Jan 16; 12(Suppl 1): S326-S326.
- 61. Park S, Evans E, Sandborn WJ, Boland B. Ustekinumab IV 6 mg/kg Loading Dose Re-induction Improves Clinical and Endoscopic Response in Crohn's disease: A Case Series. Am J Gastroenterol. 2018; 113(4): 627-9.

Capítulo 4

Nuevas estrategias y tratamientos en la enfermedad de Crohn fistulizante perianal

AUTORES:

Estela Fernández Salgado

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra.

Daniel Carpio López

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. Pontevedra.



Resumen

La enfermedad fistulizante perianal afecta aproximadamente a un 25% de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn. Su aparición empeora el pronóstico de la enfermedad, provocando una marcada afectación de la calidad de vida de los enfermos y un encarecimiento de los costes del tratamiento, debido a la mayor probabilidad de precisar inmunosupresores, biológicos y cirugía, que puede incluir la necesidad de un estoma definitivo hasta en un 20% de los pacientes. Para su tratamiento, es fundamental el manejo multidisciplinar por parte de gastroenterólogos, cirujanos y radiólogos, si bien es cierto que la evidencia científica sobre la eficacia de los tratamientos en la enfermedad perianal es, por lo general, escasa y de baja calidad. En este capítulo revisaremos el estado actual del tratamiento de la enfermedad perianal (Consenso de Toronto) y la evidencia existente sobre la eficacia de los nuevos tratamientos: vedolizumab, ustekinumab y las prometedoras células madre.

Introducción

La enfermedad perianal (EPA) es una complicación muy frecuente en la enfermedad de Crohn (EC), habiéndose reportado la presencia de lesiones perianales hasta en un 42% de los pacientes a los 20 años, 26% si nos restringimos a las fístulas perianales^{1,2}. En dos tercios de los casos, las fístulas serán múltiples y al menos un tercio de ellas no curarán a pesar del tratamiento³. Su aparición es un factor de riesgo de peor evolución de la EC^{4,5}, que precisará cirugía en un 70% de los casos¹, incluyendo la necesidad de un estoma definitivo hasta en un 20% de los pacientes⁶. Por todo ello, la EPA empeora considerablemente la calidad de vida de los enfermos^{7,8}, afectando a su situación social y laboral⁹. Además, la EPA supone un importante consumo de recursos para el sistema sanitario^{10,11}, especialmente por la necesidad de tratamiento biológico hasta en un 70% de los pacientes¹².

El tratamiento de la EPA requiere habitualmente un manejo multidisciplinar mediante un tratamiento combinado médico-quirúrgico, a pesar de lo cual las tasas de remisión a largo plazo son insatisfactorias, cercanas al 50%¹³. Desafortunadamente la calidad de la evidencia científica sobre el tratamiento de la EPA es baja, ya que apenas existen ensayos clínicos aleatorizados y controlados de tamaño muestral suficiente cuyo objetivo primario sea la respuesta al tratamiento en la

enfermedad perianal. De esta forma, la evidencia de la eficacia de antibióticos e inmunosupresores es limitada¹⁴, y en el caso de los anti-TNF ha demostrado que solo el 39% de los pacientes logra el cierre completo de las fístulas durante el tratamiento de mantenimiento¹⁵. Por este motivo, encontrar nuevas alternativas terapéuticas para la EPA es una necesidad¹⁴.

En este capítulo revisaremos las últimas recomendaciones para el manejo de la EPA y la evidencia existente en este escenario sobre la eficacia de los nuevos tratamientos aprobados para la EC: vedolizumab, ustekinumab y darvadstrocel (células madre de tejido adiposo).

Manejo de la EPA en 2018: el Consenso de Toronto

Recientemente se ha publicado el Consenso de Toronto¹⁶, la guía de práctica clínica sobre la EPA más actualizada que utiliza la metodología GRADE para la evaluación de sus recomendaciones. Debido al bajo nivel de evidencia existente, la mayoría de sus recomendaciones son condicionales (Tabla 4.1).

Para el diagnóstico de la EPA, el Consenso recomienda la realización de una prueba de imagen (ecoendoscopia o resonancia magnética, en función de la experiencia de cada centro) para conocer el trayecto anatómico de la fístula. La ecoendoscopia, la resonancia magnética y la exploración bajo anestesia han demostrado una sensibilidad del 85%, que se acerca al 100% al combinar dos de dichas técnicas ¹⁷. En una revisión sistemática reciente de ocho estudios de cohortes, se demuestra que el tratamiento combinado médico-quirúrgico obtiene beneficios adicionales en la curación de las fístulas respecto al tratamiento médico o quirúrgico aislado (53% frente a 43%) ¹³. Por este motivo y debido a que hasta un 70% de las fístulas va a requerir algún tipo de intervención quirúrgica (drenaje de abscesos, colocación de setones...), el Consenso recomienda la valoración por parte de un cirujano, al menos de las fístulas complejas.

Respecto al tratamiento médico, el Consenso sugiere la utilización de antibióticos en la fase inicial del tratamiento de la EPA durante 4-12 semanas, para disminuir el drenaje, evitar la formación de abscesos y actuar como puente hacia un tratamiento más definitivo. La recomendación se basa en los resultados de dos

Tabla 4.I. Recomendaciones del Consenso de Toronto ¹⁶				
Recomendación	GRADE			
En pacientes con enfermedad de Crohn y signos/síntomas de enfermedad fistulizante, se recomienda prueba de imagen (USE o RM, según la experiencia local) para delimitar el trayecto anatómico de la fístula	Recomendación fuerte, grado muy bajo de evidencia			
En pacientes con enfermedad de Crohn y evidencia de enfermedad fistulizante complicada, se sugiere valoración quirúrgica	Recomendación condicionada, grado muy bajo de evidencia			
En pacientes con enfermedad de Crohn y evidencia de enfermedad fistulizante, se sugiere el tratamiento con antibióticos, para el manejo inicial para alcanzar una respuesta sintomática	Recomendación condicionada, grado muy bajo de evidencia			
En pacientes con enfermedad de Crohn y evidencia de enfermedad fistulizante se sugiere el tratamiento con anti-TNF, para inducir una respuesta sintomática	Recomendación fuerte, grado muy bajo de evidencia			
En pacientes con enfermedad de Crohn y evidencia de enfermedad fistulizante que hayan alcanzado respuesta sintomática con tratamiento anti-TNF, se sugiere continuar con el tratamiento, para alcanzar y mantener la remisión completa	Recomendación condicionada, grado muy bajo de evidencia			
En pacientes con enfermedad de Crohn y evidencia de enfermedad fistulizante cuando empiezan un tratamiento anti-TNF, se sugiere combinarla con tiopurina o metotrexato para optimizar los parámetros farmacocinéticos	Recomendación condicionada, grado de evidencia bajo para infliximab, grado muy bajo de evidencia para adalimumab			
En pacientes con enfermedad de Crohn y evidencia de enfermedad fistulizante, se sugiere remitir a cirugía cuando se haya dado una respuesta inadecuada a las estrategias de manejo médico	Recomendación condicionada, grado muy bajo de evidencia			

metanálisis 18,19 que demuestran que metronidazol y ciprofloxacino (especialmente este último) son más eficaces que placebo para obtener una respuesta clínica. Respecto a los fármacos biológicos, se aconseja el uso de la fármacos anti-TNF para inducir la respuesta clínica, basándose principalmente en los resultados del estudio de Present²⁰ diseñado específicamente para valorar la eficacia de infliximab en el tratamiento de las fístulas como objetivo primario. En este estudio, se objetivó un claro beneficio en los pacientes tratados con infliximab frente al grupo placebo (RR: 0.62: 95% Cl: 0.48-0.81). Además, se recomienda el tratamiento de mantenimiento con anti-TNF basándose en los resultados de los estudios ACCENT II¹⁵ y del subanálisis del CHARM²¹. El ACCENT II es un estudio cuyo objetivo primario es evaluar la eficacia de infliximab en el tratamiento de mantenimiento de la EC fistulizante en pacientes que habían respondido a la inducción con infliximab. En este estudio se demostró que a las 54 semanas el 42% de los pacientes tratados con infliximab había perdido la respuesta con respecto al 62% del grupo placebo (p < 0,001), objetivándose el cierre completo de las fístulas en el 39% de los pacientes en tratamiento con infliximab frente al 19% de los pacientes tratados con placebo (p = 0,009). En el subanálisis del CHARM, la tasa de cierre de fístulas en la semana 56 fue del 33% con adalimumab y del 13% con el placebo (p = 0,043). Además, el Consenso recomienda el cotratamiento con anti-TNF e inmunosupresores (tiopurinas o metotrexato) para la EPA, aunque con un nivel de evidencia bajo que proviene de series abiertas y extrapolaciones de datos del estudio SONIC, en el que se observaba mayor eficacia de la terapia combinada para inducir remisión y curación mucosa en la EC luminal²². Un argumento importante que apoya la recomendación del tratamiento combinado para la EPA es la optimización de los parámetros farmacocinéticos de los fármacos anti-TNF. En este sentido, estudios recientes sugieren que los niveles plasmáticos de anti-TNF necesarios para conseguir la respuesta clínica y el cierre de las fístulas podrían ser mayores que los recomendados habitualmente para la EC luminal. Así, en un estudio observacional que incluyó 117 pacientes²³, se observó que los pacientes que presentaban curación de la fístula, definida como ausencia de drenaje, presentaban niveles medios de infliximab más altos que aquellos no respondedores (15,8 frente a 4,4 µg/ml, respectivamente p > 0,0001) (Fig. 4.1). Además, se observó que los pacientes con anticuerpos antinfliximab tienen menos probabilidades de alcanzar la curación de la fístula (OR: 0,04 [95% CI: 0,005-0,3]; p < 0,001). Concluyen que los niveles de infliximab recomendados en el tratamiento de la EPA deben ser superiores a 10,1 µg/m. Resultados similares se encontraron en un estudio de

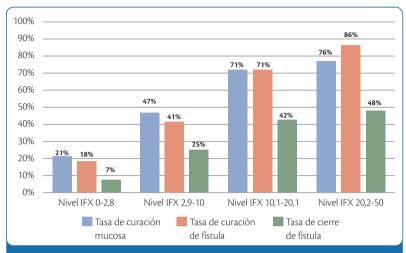
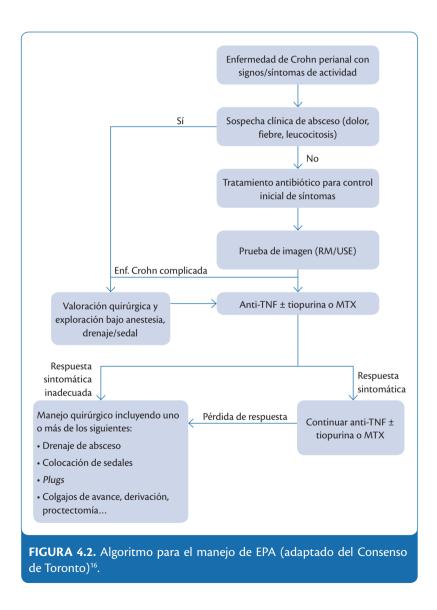


FIGURA 4.1. Tasas de curación mucosa, curación de fístula y cierre de fístula según niveles de IFX, adaptado de Yarur et al²³.

27 pacientes de población pediátrica, en el que la media de los niveles postinducción de infliximab en el grupo de respondedores fue de 12,7 µg/ml comparados con los 5,4 µg/ml del grupo de no respondedores (p = 0,02), encontrándose una fuerte correlación entre los niveles de infliximab y la curación de la enfermedad perianal fistulizante en la semana 24 (r = 0,65; p < 0,001). Basándose en estos datos, el Consenso recomienda la optimización del tratamiento anti-TNF mediante la monitorización terapéutica de niveles y anticuerpos antes de considerar al paciente refractario a anti-TNF.

Por último, cuando existe un fallo al tratamiento médico se aconseja remitir el paciente a cirugía. Las técnicas quirúrgicas incluyen la colocación de sedales, el uso de pegamento de fibrina, la colocación de *plugs*, la fistulotomía, los colgajos de avance, la ligadura del trayecto fistuloso a nivel interesfinteriano (LIFT) y, finalmente, la derivación fecal con o sin proctectomía en casos refractarios. Las diferentes técnicas quirúrgicas han obtenido en series retrospectivas y prospectivas tasas de cierre de las fístulas del 50-60% de los casos, si bien la necesidad de repetir los procedimientos es frecuente.

En la Figura 4.2 se muestra el algoritmo de tratamiento de la EPA recomendado por el Consenso de Toronto.



Manejo multidisciplinar de la EPA

Ya desde los primeros años de utilización de infliximab en la EPA, se demostró la necesidad de un tratamiento médico-quirúrgico combinado, generalmente mediante la colocación previa de setones durante una exploración bajo anestesia, para obtener mejores resultados clínicos²⁴. Esta mejoría se debía, entre otros factores, a una disminución en la elevada tasa de abscesos perianales (cercana al 15%) que aparecía cuando se utilizaba infliximab sin la colocación previa de setones²⁵. Desde entonces, han sido numerosas las publicaciones que evaluaban los beneficios del tratamiento médico-quirúrgico combinado. Un metanálisis de 2014, que incluyó 24 estudios con un total de 1.139 pacientes, demostró que el tratamiento combinado médico-quirúrgico era más eficaz para obtener la remisión de la EPA en el 52% de los pacientes, frente a un 43% de los pacientes que recibían tratamiento médico o quirúrgico aislado¹³. Por este motivo, numerosos autores sugieren que el tratamiento de la EPA debería llevarse a cabo preferiblemente por un equipo multidisciplinar de gastroenterólogos, cirujanos y radiólogos²⁶⁻²⁸. Un estudio retrospectivo, multicéntrico y multinacional reciente ha demostrado que el tratamiento multidisciplinar reducía la necesidad de repetidas intervenciones quirúrgicas (26% frente a 59%, OR: 0,35 95% CI 0,17-0,57; p = 0,001) y la necesidad de proctectomía (OR: 0,21 95% CI 0,05-0,81; p = 0,02). Además, este estudio demuestra que la retirada del setón (mediana 27 semanas) disminuye asimismo la necesidad de reintervención quirúrgica (OR: 0,09; 95% CI 0,027-0,30; p = 0,0001), favoreciendo la curación de la fístula. Estos datos confirman los resultados de estudios previos que sugerían que la retirada «precoz» del setón podría mejorar los resultados del tratamiento combinado y alcanzar tasas de cierre de fístulas de hasta el 75%²⁹⁻³². Sin embargo, el momento más adecuado para la retirada del setón aún no está definido, habiéndose reportado en estos estudios cifras tan variables como 2-6 semanas, 14 semanas, 27 semanas y menos de 34 semanas.

Nuevos biológicos en la EPA: vedolizumab y ustekinumab

En los últimos años hemos enriquecido nuestro arsenal terapéutico para el tratamiento de la EC con la aprobación de dos nuevos fármacos biológicos, vedolizumab y ustekinumab, que han demostrado eficacia en la EC luminal *naïve* y refractaria a biológicos³³⁻³⁵. Aunque no disponemos de estudios específicos en la EPA con estos fármacos y la evidencia disponible es muy escasa, la elevada tasa de fracasos de la EPA compleja con el tratamiento anti-TNF plantea su utilización como una nueva alternativa de tratamiento, especialmente en casos refractarios.

Vedolizumab

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a la integrina $\alpha 4\beta 7$ linfocitaria. Inhibe la unión de los linfocitos T a las moléculas de adhesión MadCAM-1 que se expresan fundamentalmente en las células endoteliales del intestino delgado y del colon. La eficacia de vedolizumab en la EC fue demostrada con los estudios pivotales GEMINI^{33,34}.

El estudio GEMINI 2^{36} fue el único ensayo clínico de vedolizumab que incluyó datos sobre la curación de las fístulas en los pacientes con EC. En un análisis *post hoc* de este estudio que incluyó 57 pacientes³⁷, se observó que el 28% (11 de 39) de los pacientes en el grupo de vedolizumab conseguía el cierre de las fístulas en la semana 14 comparado con el 11% (2 de 18) en el grupo placebo, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (RR, 2,54; 95% Cl; 0,63-10,29; p = 0,19), probablemente por el escaso tamaño muestral; este efecto se mantenía hasta la semana 52 (31% frente a 11%, p = NS). Se necesitan más estudios para confirmar la eficacia de vedolizumab en el tratamiento de la EPA.

Ustekinumab

Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea la subunidad p40 de la IL-12 e IL-23. Su aprobación para el tratamiento de la enfermedad de Crohn moderada a grave se basó en los estudios pivotales UNITI-1, UNITI-2 y en el IM-UNITI para el mantenimiento³⁵. En un análisis *post hoc* de los datos de CERTIFI, UNITI-1 y UNITI-2 publicado en forma de resumen³⁸ se revisaron las tasas de respuesta y remisión en los pacientes con EPA. Se observó que un 24% (39 de 161) de los pacientes que recibieron ustekinumab respondió al tratamiento frente a un 16% (12 de 77) de los pacientes que recibieron placebo. El RR (1,55; 95% CI; 0,86-2,80) reveló una tendencia a favor de ustekinumab, aunque no estadísticamente significativa. El 23% (37 de 161) de los pacientes asignados al grupo de ustekinumab alcanzó la remisión, en comparación con el 13% del grupo placebo. La diferencia de efecto entre grupos no fue estadísticamente significativa

(RR; 1,77; 95% CI; 0,93-3,37; p = 0,08). Se realizaron dos estudios de mantenimiento, el IM-UNITI y el CERTIFI-M, en los que el 54% (21 de 39) de los pacientes asignados al grupo de ustekinumab mantuvo la respuesta, en comparación con el 27% (11 de 41) del grupo placebo, (RR; 1,82; 95% CI, 1,04-3,17; p = 0,04) sugiriendo una diferencia estadísticamente significativa a favor de ustekinumab. Además, se han publicado varios estudios de vida real en los que se incluye la experiencia de ustekinumab (la mayoría de ellos con pautas de inducción subcutáneas) en el tratamiento de la EPA, aunque generalmente con un número pequeño de casos (Tabla 4.II). Son necesarios más estudios para confirmar la eficacia de ustekinumab en la enfermedad perianal.

Tabla 4.II. Estudios de vida real de ustekinumab en la EPA							
	Pacientes	Dosis	Resultados				
Kopylov et al (2014) ⁴²	13	• Inducción: SC • Mantenimiento: 45/90 mg cada 4, 8 o 12 sem	 Respuesta a inducción en 9/13 pacientes (69,2%) 12 meses de seguimiento 4/9 mantienen respuesta 				
Khorrami et al (2016) ⁴³	18	Inducción: SCMantenimiento:45/90 mg cada 2, 4, 8 o12 sem	• Mejora clínica en 11/18 (61%) , 4, 8 o				
Wils et al (2016) ⁴⁴	12	• Inducción: SC • Mantenimiento: 45/ 90 mg cada 4,6, 8 o 12 sem	Beneficio clínico en 8/12 (67%)				
Ma et al (2017) ⁴⁵	45	Inducción: SC e IV Mantenimiento: 90 mg cada 8 o 12 sem	 Respuesta clínica en fístulas en 22/45 (49%) Remisión clínica en 12/45 (26,7%) 				
Battat et al (2017) ⁴⁶	6	Inducción: SC Mantenimiento: 90 mg cada 4 u 8 sem	miento: 90 mg • Remisión clínica en 2/6				
Satyam et al (2018) ⁴⁷	21	 Inducción: ¿SC? Respuesta clínica en 7/21 Remisión clínica en 2/21 					
Wils (2018) ⁴⁸	9	• Inducción: SC • Mantenimiento: 45/90 mg cada 4, 6, 8 o 12 sem	• Remisión clínica en 6/9				

Células madre mesenquimales

Darvadstrocel (Cx601, Alifosel®) es un producto formado por células madre mesenguimales extraídas del tejido adiposo que ha sido autorizado en marzo de 2018 por la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de las fístulas complejas de la EC. En el estudio pivotal que motivó su autorización, AD-MIRE-CD³⁹, se incluyeron 212 pacientes con EC luminal leve o inactiva, y fístulas complejas (máximo de 2 orificios fistulosos internos y 3 orificios externos), que se aleatorizaron a recibir 120 millones de células madre mesenquimales (Cx601) inyectadas intralesionalmente o inyecciones de placebo (suero salino). El 80% de los pacientes había fracasado a anti-TNF y el 30% estaba recibiendo tratamiento anti-TNF e inmunosupresor combinado (se permitía mantener el tratamiento médico del paciente durante el estudio). El protocolo quirúrgico incluía un intenso curetaje del trayecto fistuloso para eliminar la capa epitelial de la fístula y el cierre del orificio quirúrgico interno para evitar la contaminación bacteriana del tracto. El objetivo primario del estudio era la remisión combinada en la semana 24, definida como el cierre de todos los orificios externos y la ausencia de colecciones mayores de 2 cm en la resonancia nuclear magnética. Este objetivo se observó en el 51,5% de los pacientes tratados con células madre frente al 35,6% de los tratados con invección de placebo (p = 0.021). Las elevadas tasas de respuesta a placebo probablemente se debieron a la meticulosidad e intensidad del protocolo quirúrgico, aparte de que las fístulas del grupo placebo eran menos complejas (mayor frecuencia de un único orificio interno y externo). Recientemente, se han publicado los resultados a las 52 semanas, observándose que se mantienen las diferencias, 56,3% de remisión combinada con las células madre frente a 38,6% de remisión combinada en el grupo placebo (p = 0.01)⁴⁰. Darvadstrocel tiene un buen perfil de seguridad, sin que se hayan observado diferencias en la tasa de efectos adversos (entre los que destacan la proctalgia y los abscesos anales, un 13% en cada grupo) respecto a placebo.

En resumen, el tratamiento con células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo supone un innovador y prometedor tratamiento para las fístulas perianales de la EC, incluso en pacientes refractarios a tratamiento biológico. Serán necesarios más estudios para evaluar su eficacia en pacientes con EPA y enfermedad luminal activa, en pacientes con otros tipos de fístulas (rectovaginales, múltiples...) y la posibilidad de administrar inyecciones repetidas.

Conclusiones

La EPA es una complicación de la EC que provoca una marcada repercusión clínica, en la calidad de vida y en el pronóstico de la EC. Desgraciadamente, solo existen dos estudios bien diseñados, realizados con infliximab y células madre mesenquimales derivadas del tejido adiposo, cuyo objetivo primario sea la evaluación de la respuesta/remisión de las fístulas perianales. El resto de la evidencia es de baja calidad, ya que proviene de subanálisis de otros estudios o pequeñas series de casos de vida real. Las guías clínicas más recientes recomiendan el tratamiento inicial de la EPA compleja mediante tratamiento combinado anti-TNF e inmunosupresor, asociado en las fases iniciales a tratamiento antibiótico. Se ha sugerido que pueden ser necesarios niveles valle de infliximab > 10-12 ng/ml en la postinducción o durante el mantenimiento para conseguir mayores tasas de respuesta. A pesar de los avances terapéuticos que hemos experimentado en los últimos años, las tasas de remisión a largo plazo de la EPA permanecen bajas, apenas un 37% en el caso de las fístulas complejas a los 10 años⁴¹. Por este motivo, son necesarios nuevos tratamientos y estrategias para el manejo de la EPA. En los pacientes refractarios, la utilización de los nuevos biológicos, vedolizumab o ustekinumab, se basa por el momento en estudios de baja calidad. Las células madre suponen una nueva y prometedora opción de tratamiento de la EPA, especialmente en los casos refractarios. El tratamiento de la EPA mediante equipos multidisciplinares y, posiblemente la retirada precoz del setón, son otras estrategias que podrían mejorar los resultados a corto y largo plazo.

Bibliografía

- Schwartz DA, Loftus EV, Tremaine WJ, Panaccione R, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. The natural history of fistulizing Crohn's disease in Olmsted County, Minnesota. Gastroenterology. 2002; 122(4): 875-80.
- Eglinton TW, Barclay ML, Gearry RB, Frizelle FA. The spectrum of perianal Crohn's disease in a population-based cohort. Dis Colon Rectum. 2012; 55(7): 773-7.
- Bell SJ, Williams AB, Wiesel P, Wilkinson K, Cohen RCG, Kamm MA. The clinical course of fistulating Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003 May 1; 17(9): 1145-51.
- Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, Gendre J-PP, Cosnes J. Predictors of Crohn's disease. Gastroenterology. 2006 Mar; 130(3): 650-6.

- Kruis W, Katalinic A, Klugmann T, Franke GR, Weismuller J, Leifeld L, et al. Predictive factors for an uncomplicated long-term course of Crohn's disease: a retrospective analysis. J Crohns Colitis. 2013; 7(7): e263-70.
- Coscia M, Gentilini L, Laureti S, Gionchetti P, Rizzello F, Campieri M, et al. Risk of permanent stoma in extensive Crohn's colitis: The impact of biological drugs. *Color Dis.* 2013; 15(9): 1115-22.
- Kasparek MS, Glatzle J, Temeltcheva T, Mueller MH, Koenigsrainer A, Kreis ME. Longterm quality of life in patients with Crohn's disease and perianal fistulas: Influence of fecal diversion. *Dis Colon Rectum*. 2007; 50(12): 2067-74.
- 8. Riss S, Schwameis K, Mittlbo M, Pones M, Vogelsang H, Reinisch W, et al. Sexual function and quality of life after surgical treatment for anal fistulas in Crohn's disease. *Tech Coloproctol.* 2013 Feb; 17(1): 89-94.
- Vollebregt PF, van Bodegraven AA, Markus-de Kwaadsteniet TML, van der Horst D, Felt-Bersma RJF. Impacts of perianal disease and faecal incontinence on quality of life and employment in 1092 patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47(9): 1253-60.
- Chaparro M, Zanotti C, Burgueño P, Vera I, Bermejo F, Marín-Jiménez I, et al. Health care costs of complex perianal fistula in Crohn's disease. *Dig Dis Sci.* 2013; 58(12): 3400-6.
- 11. Cohen RD, Waters HC, Tang B, Rahman MI. Effects of fistula on healthcare costs and utilization for patients with Crohn's disease treated in a managed care environment. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14(12): 1707-14.
- 12. Rubín de Célix Vargas C, Algaba A, Guerra I, Serrano Á, Pérez-Viejo E, Aulló C, et al. Resources used in the treatment of perianal Crohn's disease and the results in a real-life cohort. *Gastroenterol Hepatol*. 2018; 41(6): 353-61.
- Yassin NA, Askari A, Warusavitarne J, Faiz OD, Athanasiou T, Phillips RKS, et al. Systematic review: The combined surgical and medical treatment of fistulising perianal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40(7): 741-9.
- 14. Gecse KB, Sebastian S, de Hertogh G, Yassin NA, Kotze PG, Reinisch W, et al. Results of the fifth scientific workshop of the ECCO [II]: Clinical aspects of perianal fistulising Crohn's disease-the unmet needs. *J Crohns Colitis*. 2016; 10(7): 758-65.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, Chey WY, Feagan BG, Fedorak RN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med. 2004; 350(9): 876-85.
- Steinhart AH, Panaccione R, Targownik L, Bressler B, Khanna R, Marshall JK, et al. Clinical Practice Guideline for the Medical Management of Perianal Fistulizing Crohn's Disease: The Toronto Consensus. *Inflamm Bowel Dis.* 2018 Aug 6. doi: 10.1093/ibd/izy247. [En prensa]

- Schwartz DA, Wiersema MJ, Dudiak KM, Fletcher JG, Clain JE, Tremaine WJ, et al. A comparison of endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging, and exam under anesthesia for evaluation of Crohn's perianal fistulas. *Gastroenterology*. 2001; 121(5): 1064-72.
- 18. Khan KJ, Ullman TA, Ford AC, Abreu MT, Abadir A, Marshall JK, et al. Antibiotic therapy in inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011; 106(4): 661-73.
- 19. Su JW, Ma JJ, Zhang HJ. Use of antibiotics in patients with Crohn's disease: A systematic review and meta-analysis. J Dig Dis. 2015; 16(2): 58-66.
- Present DH, Rutgeerts P, Targan S, Hanauer SB, Mayer L, van Hogezand RA, et al. Infliximab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. N Engl J Med. 1999 May 6; 340(18): 1398-405.
- Colombel JF, Schwartz DA, Sandborn WJ, Kamm MA, D'Haens G, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for the treatment of fistulas in patients with Crohn's disease. *Gut.* 2009; 58(7): 940-8.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, et al. Infliximab, Azathioprine, or Combination Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2010; 362(15): 1383-95.
- 23. Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, Czul F, Quintero MA, Agrawal D, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45(7): 933-40.
- 24. Regueiro M, Mardini H. Treatment of perianal fistulizing Crohn's disease with infliximab alone or as an adjunct to exam under anesthesia with seton placement. *Inflamm Bowel Dis.* 2003 Mar; 9(2): 98-103.
- Panés J, Rimola J. Perianal fistulizing Crohn's disease: pathogenesis, diagnosis and therapy. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2017; 14(November): 1-5.
- Gecse KB, Bemelman W, Kamm MA, Stoker J, Khanna R, Ng SC, et al. A global consensus on the classification, diagnosis and multidisciplinary treatment of perianal fistulising Crohn's disease. *Gut.* 2014; 63(9): 1381-92.
- 27. Schwartz DA, Ghazi LJ, Regueiro M, Fichera A, Zoccali M, Ong EMW, et al. Guidelines for the multidisciplinary management of Crohn's perianal fistulas: Summary statement. *Inflamm Bowel Dis.* 2015; 21(4): 723-30.
- 28. Lee MJ, Heywood N, Sagar PM, Brown SR, Fearnhead NS, Adam I, et al. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland consensus exercise on surgical management of fistulating perianal Crohn's disease. *Color Dis.* 2017; 19(5): 418-29.
- 29. Bouguen G, Siproudhis L, Gizard E, Wallenhorst T, Billioud V, Bretagne J, et al. Long-term Outcome of Perianal Fistulizing Crohn's Disease Treated With Infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Aug. 11(8): 975-81.e4.

- Yang BL, Chen YG, Gu YF, Chen HJ, Sun GD, Zhu P, et al. Long-term outcome of infliximab combined with surgery for perianal fistulizing Crohn's disease. World J Gastroenterol. 2015; 21(8): 2475-82.
- 31. Savoye-Collet C, Savoye G, Koning E, Dacher JN, Lerebours E. Fistulizing perianal Crohn's disease: Contrast-enhanced magnetic resonance imaging assessment at 1 year on maintenance anti-TNF-alpha therapy. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17(8): 1751-8.
- 32. Roumeguère P, Bouchard D, Pigot F, Castinel A, Juguet F, Gaye D, et al. Combined approach with infliximab, surgery, and methotrexate in severe fistulizing anoperineal Crohn's disease: Results from a prospective study. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17(1): 69-76.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013; 369(8): 711-21.
- Sands BE, Feagan BG, Rutgeerts P, Colombel JF, Sandborn WJ, Sy R, et al. Effects of vedolizumab induction therapy for patients with Crohn's disease in whom tumor necrosis factor antagonist treatment failed. *Gastroenterology*. 2014; 147(3): 618-627.e3.
- 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.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel J-F, Sands BE, et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2013; 369(8): 711-21.
- Feagan BG, Schwartz D, Danese S, Rubin DT, Lissoos TW, Xu J, et al. Efficacy of vedolizumab in fistulising Crohn's disease: Exploratory analyses of data from GEMINI 2. J Crohns Colitis. 2018; 12(5): 621-6.
- Sands BE, Gasink C, Jacobstein D, Gao L-L, Johanns J, Colombel JF, et al. Fistula Healing in Pivotal Studies of Ustekinumab in Crohn's Disease. Gastroenterology. 2017; 152(5): \$185.
- Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Expanded allogeneic adipose-derived mesenchymal stem cells (Cx601) for complex perianal fistulas in Crohn's disease: a phase 3 randomised, double-blind controlled trial. *Lancet*. 2016; 388(10051): 1281-90.
- Panés J, García-Olmo D, Van Assche G, Colombel JF, Reinisch W, Baumgart DC, et al. Long-term Efficacy and Safety of Stem Cell Therapy (Cx601) for Complex Perianal Fistulas in Patients With Crohn's Disease. Gastroenterology. 2018; 154(5): 1334-1342.e4.
- 41. Molendijk I, Nuij VJAA, Van Der Meulen-De Jong AE, Van Der Woude CJ. Disappointing durable remission rates in complex Crohn's disease fistula. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20(11): 2022-8.

- 42. Kopylov U, Afif W, Cohen A, Bitton A, Wild G, Bessissow T, et al. Subcutaneous ustekinumab for the treatment of anti-TNF resistant Crohn's disease-The McGill experience. J Crohns Colitis. 2014; 8(11): 1516-22.
- Khorrami S, Ginard D, Marin-Jimenez I, Chaparro M, Sierra M, Aguas M, et al. Ustekinumab for the Treatment of Refractory Crohn's Disease: The Spanish Experience in a Large Multicentre Open-label Cohort. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22(7): 1662-9.
- 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.
- Ma C, Fedorak RN, Kaplan GG, Dieleman LA, Devlin SM, Stern N, et al. Clinical, endoscopic and radiographic outcomes with ustekinumab in medically-refractory Crohn's disease: real world experience from a multicentre cohort. *Aliment Pharmacol Ther*. 2017; 45(9): 1232-43.
- Battat R, Bessissow T, Strohl M, Kopylov U, Bitton A, Cohen A, et al. Ustekinumab for the Treatment of Perianal Fistulas in Patients with Crohn's Disease. Gastroenterology. 2017; 152(5): S407.
- 47. Satyam VR, Zullow S, Noronha A, Wasan SK, Farraye FA. Mo1875 Efficacy of Ustekinumab in Patients with Refractory Perianal Crohn's Disease in a Tertiary Care IBD Center. *Gastroenterology*. 2018 May; 154(6): S-834.
- 48. Wils P, Bouhnik Y, Michetti P, Flourie B, Brixi H, Bourrier A, et al. Long-term efficacy and safety of ustekinumab in 122 refractory Crohn's disease patients: a multicentre experience. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47(5): 588-95.

Capítulo 5

Inmunogenicidad asociada a tratamientos biológicos. Claves y estrategias para su control

AUTORES:

Ana Echarri Piudo

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. Ferrol.

Javier Cid Fernández

Servicio de Inmunología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña.



Resumen

Entre un 25-40% de los pacientes en tratamiento con anti-TNF presenta pérdida de respuesta, generalmente asociada al desarrollo de anticuerpos y a la disminución del nivel de fármaco en sangre. En esta revisión describiremos tanto situaciones relacionadas con mayor inmunogenicidad, como estrategias para prevenirlas y controlarlas.

Existe una asociación directa entre los niveles de fármaco anti-TNF en sangre y los objetivos de remisión, con niveles asociados más altos en caso de objetivos más exigentes como curación endoscópica o histológica o ciertos fenotipos de especial agresividad, como la enfermedad fistulizante perianal.

La fase de inducción con unos niveles adecuados de fármaco es clave para conseguir buenos resultados a corto y largo plazo.

La monitorización terapéutica de niveles ante situaciones de fallo de respuesta (monitorización reactiva) cumple criterios de coste-efectividad y es la recomendada por la mayoría de sociedades y grupos de trabajo para guiar las decisiones terapéuticas. La monitorización terapéutica proactiva de niveles y anticuerpos, aún no estandarizada en la práctica clínica, puede ser muy útil en el seguimiento de ciertos pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, revisándose en este capítulo las situaciones clínicas que podrían beneficiarse de esta estrategia.

Introducción

La introducción de las terapias biológicas, con los fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral (anti-TNF) en el manejo de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) supuso una revolución, facilitando el control de pacientes con enfermedad de Crohn (EC) o colitis ulcerosa (CU) refractarios a otras terapias y mejorando su evolución¹⁻⁵.

A pesar de los buenos resultados del tratamiento, una proporción de pacientes cercana a un 30-40% en algunas publicaciones no responde al tratamiento (fallo primario) y casi un 50% de los respondedores pierde respuesta con el tiempo (fallo secundario). La pérdida de respuesta se asocia con recurrencia sintomática, aumento de las necesidades de cirugía y hospitalización, y disminución de la

calidad de vida del paciente^{6,7}. Además, una proporción de pacientes solo consiguen mejoría parcial con el tratamiento de mantenimiento sin alcanzar totalmente la remisión clínica o la curación mucosa.

Entre un 25 y un 40% de los pacientes que responden inicialmente al tratamiento con infliximab (IFX) necesitan intensificar su tratamiento por pérdida de respuesta, calculándose una pérdida de respuesta anual de un 13%, con suspensión del tratamiento por pérdida de efecto en un 10% paciente/año^{8,9}. Los pacientes en tratamiento con adalimumab (ADA) presentan una respuesta a corto plazo en torno a un 70%, con necesidad de intensificación en aproximadamente un 15% de los pacientes a las 30 semanas de tratamiento y un 42% al año. El riesgo calculado anual de pérdida de respuesta es de 24,4% paciente/año¹⁰.

La ausencia o pérdida de respuesta puede estar influida por la variabilidad en la biodisponibilidad o farmacocinética de los fármacos anti-TNF y sus condiciones farmacodinámicas.

Tratamiento con fármacos anti-TNF. Condiciones farmacocinéticas y farmacodinámicas

Farmacocinética

El modelo farmacocinético de los fármacos anti-TNF se considera bicompartimental, con un compartimento central, la sangre periférica, y un segundo compartimento, el intestino, donde el fármaco se distribuye más lentamente. El volumen de distribución es pequeño (0,1 l/kg), correspondiendo a la distribución del anti-TNF principalmente en los fluidos extracelulares debido a que su alto peso molecular y su naturaleza hidrófoba dificulta la traslocación intracelular¹¹.

Los factores que influyen en la relación entre el fármaco administrado y su nivel sérico se relacionan con su farmacocinética, parámetros de distribución, metabolismo y eliminación, que varían en función de características individuales del paciente. Uno de los principales factores que aumentan el aclaramiento del fármaco es el desarrollo de anticuerpos, que puede triplicar el aclaramiento y reducir los niveles de fármaco.

La vía de administración es otro de los factores que influyen en su farmacocinética, así, por ejemplo, la administración intravenosa (IV) de IFX permite suministrar una mayor cantidad de fármaco, alcanzando una concentración pico precoz y obteniendo una distribución rápida con baja variabilidad individual.

La administración subcutánea conlleva una menor cantidad de fármaco y una absorción más lenta a través del drenaje linfático, alcanzando la concentración pico a los 5-10 días. Tienen una biodisponibilidad entre un 50-100%, existiendo una mayor variabilidad individual.

La eliminación de los anti-TNF se realiza fundamentalmente mediante proteólisis en el sistema reticuloendotelial (SRE) tras un proceso de endocitosis mediada por receptor de anticuerpo. Existen mecanismos protectores del catabolismo del fármaco mediados por el receptor neonatal Fc (FcRn), que protege el fármaco de la degradación aumentando su vida media. Dicho receptor tiene mayor afinidad por las IgG humanas, aumentando la vida media del fármaco en función del nivel de humanización del anticuerpo. Este mecanismo puede bloquearse en determinadas situaciones (destrucción del epitelio colónico en situaciones de gravedad inflamatoria) disminuyendo la vida media del fármaco.

La albúmina, la PCR, el índice de masa corporal, el sexo, tipo de enfermedad y actividad, y el uso concomitante de inmunomoduladores son otros factores que afectan a la farmacocinética del tratamiento^{11,12} (Tabla 5.I).

Farmacodinámica

Además de existir variaciones farmacocinéticas, existen variaciones farmacodinámicas que pueden explicar las diferencias en la efectividad alcanzada al tratamiento con niveles similares en sangre. Se reconocen fallos primarios o secundarios del fármaco con niveles altos de fármaco en sangre, sugiriendo una actividad inflamatoria en un momento dado no ligada a TNF¹².

Datos acumulados sobre la expresión de citocinas incluyendo TNF, así como de la presencia de determinados polimorfismos genéticos del paciente, respaldan un mecanismo farmacodinámico en el caso de respuesta inadecuada con actividad inflamatoria parcial o totalmente no dirigida a TNF, bien de manera primaria o en relación con un cambio dinámico en el contexto de citocinas durante el tratamiento.

Tabla 5.1. Variables que influyen en la	farmacocinética
v aclaramiento de fármacos	anti-TNF

Variable	Impacto sobre la farmacocinética de anti-TNF		
Género	Hombres (mayor aclaramiento)		
Índice masa corporal	Relación directa con el aclaramiento anti-TNF		
FcRn (receptor neonatal expresado en células del SRE y células endoteliales vasculares)	Diferencias individuales (actividad-afinidad)		
Fc-γ receptores (fagocitosis, más efectiva para inmunocomplejos)	Diferencias individuales (actividad-afinidad)		
Albúmina	Bajos niveles albúmina (mayor aclaramiento)		
Carga inflamatoria	Relación directa con aclaramiento anti-TNF		
Inmunogenicidad	Aumento aclaramiento (x3)		
Tratamiento combinado IS	Disminución aclaramiento		
Pegilación de la molécula	Disminución aclaramiento		
Modo de administración	Absorción variable tratamiento subcutáneo		

Inmunogenicidad asociada al tratamiento anti-TNF

La inmunogenicidad asociada al tratamiento con fármacos anti-TNF y el desarrollo de anticuerpos anti-TNF constituyen los factores fundamentales relacionados con la pérdida de respuesta terapéutica y su abandono secundario.

Los fármacos anti-TNF son proteínas de alto peso molecular con capacidad de provocar una respuesta inmune que conduzca a la formación de anticuerpos antifármaco en el paciente tratado.

La inmunogenicidad del fármaco viene determinada por diferentes factores:

- Propiedades estructurales del fármaco.
- Características del paciente: factores genéticos, tipo de enfermedad.
- Otros factores: vía de administración, dosis, frecuencia, comedicación.

La formación de anticuerpos puede desencadenarse tras el reconocimiento por el sistema inmune de estructuras moleculares no humanas, como el caso de la región murina del fragmento Fab, el principal componente inmunogénico de IFX.

En caso de anti-TNF humanizados, la formación de anticuerpos se puede desencadenar tras el reconocimiento de alotipos del fármaco (reconocidos como extraños por el sistema inmune), neoepítopos generados por agregados del fármaco, glucosilación de la región no humana o idiotipos de la región de unión en el TNF.

Los anticuerpos desarrollados contra el fármaco pueden neutralizar directamente su actividad biológica. Además, la unión del anticuerpo al fármaco genera inmunocomplejos que son degradados en el sistema reticuloendotelial, acelerando el aclaramiento del fármaco. A la hora de valorar la existencia de anticuerpos, hay que tener en cuenta las diferencias en su interpretación relacionadas con diferencias técnicas entre las pruebas utilizadas para medición de anticuerpos, variables en sensibilidad y especificidad^{6,12,13}.

Técnicas de detección de anticuerpos y nivel de fármaco

No se ha definido una técnica de referencia para la medición de niveles de fármaco y anticuerpos, eligiéndose en función de la experiencia del grupo de trabajo, disponibilidad de la técnica o coste. Entre las diferentes técnicas utilizadas destacan el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA), el radioinmunoanálisis y la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC, por sus siglas en inglés), siendo la técnica de ELISA en fase sólida la más utilizada por su simplicidad, sensibilidad y precio¹³.

Técnicas de ELISA en fase sólida

Comercializada por varias compañías, es la técnica utilizada con mayor frecuencia en la mayoría de publicaciones y en la rutina clínica, dada su disponibilidad y facilidad de uso. Es una técnica automatizada que permite la medición de 40-42 muestras por sesión. Se basa en el uso de antígenos o anticuerpos marcados con una enzima, de forma que los conjugados resultantes tengan actividad tanto inmunológica como enzimática.

Al estar el componente de captura marcado y fijado a un soporte, las moléculas participantes en la reacción antígeno-anticuerpo son capturadas y su presencia

es revelada mediante la adición de un sustrato específico para la reacción enzimática, que produce un cambio de color cuantificable mediante un colorímetro.

Las técnicas de ELISA que se suelen utilizar **para la detección de nivel de fárma- co** son de diferentes tipos; las de detección directa (TNF inmovilizado en placa), que son menos sensibles, y las técnicas de ELISA tipo sándwich con doble anticuerpo, en las que moléculas del propio fármaco (IFX), inmovilizadas por el fabricante en la placa, capturan el antígeno (TNF) al que se unirá el IFX libre en sangre; este será revelado por un anticuerpo convenientemente marcado. **Para la detección de anticuerpos anti-fármaco** se suele utilizar, por su facilidad de realización, una técnica tipo **ELISA puente** (Fig. 5.1), aún con las limitaciones conocidas de ausencia de detección de anticuerpos en presencia de fármaco libre (resultados no concluyentes) e incapacidad de detección de IgG4, que junto con los IgG1 son los principales isotipos de anticuerpos en inmunizaciones prolongadas.

Es aconsejable realizar la técnica con la muestra recogida en un «momento valle», es decir, justo antes de la administración del fármaco, con los niveles de fármaco en el punto más bajo posible para facilitar la detección de anticuerpos. En algunos casos se pueden incorporar, de manera opcional, procesos de disociación ácida con el fin de separar el fármaco de los anticuerpos y mejorar su detección en presencia de fármaco (medición fármaco tolerante)¹⁵.

Otras técnicas menos utilizadas en práctica clínica

- El **radioinmunoanálisis** en fase líquida resulta más sensible que el ELISA, no interacciona con otras inmunoglobulinas y permite detectar IgG4, pero su uso es más complejo por la necesidad de utilizar radioisótopos.
- El ensayo de cambio de movilidad homogénea (HMSA, por sus siglas en inglés), basado en la cromatografía de alta precisión, presenta alta sensibilidad y especificidad, ya que detecta todos los subtipos de inmunoglobulinas e identifica anticuerpos en presencia de fármaco, incluso a más baja titulación que las técnicas previas, pero a costa de una mayor complejidad técnica.
- Últimamente se han diseñado técnicas de inmunocromatografía rápida, como Quantum Blue® (Bühlmann), que tienen la ventaja de su rapidez y facilidad de uso en consulta, aunque requieren un lector específico y aún hay poca experiencia de uso.

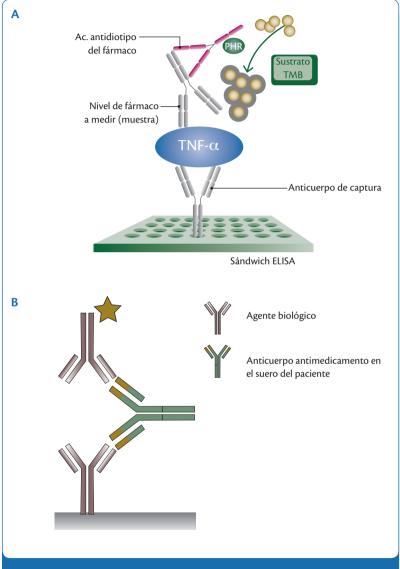


Figura 5.1. A. Técnica ELISA tipo sándwich (doble antígeno) para determinación de nivel de fármaco. **B.** Técnica ELISA puente para medición de niveles de anticuerpos.

Comparaciones de las diferentes técnicas

Existe una gran variabilidad en cuanto al empleo de las técnicas de determinación de niveles por los diferentes grupos. En diversos estudios, se han comparado las técnicas disponibles observando una buena correlación entre las mismas. Cualquiera de las técnicas disponibles puede ser utilizada para manejar situaciones clínicas con resultados similares, si bien con un rango específico de niveles para cada técnica y sin poder extrapolarse los resultados de una técnica a otra. En general, los resultados de las medidas de nivel de fármaco son comparables entre las diferentes técnicas con adecuada especificidad, exactitud y reproducibilidad, con diferencias cuantitativas en la concentración del fármaco en un rango amplio (–7% a +20%), aconsejándose el empleo de una única técnica para un mismo paciente con una validación metodológica y clínica de la técnica en cada centro 16,17.

Frecuencia de aparición de anticuerpos asociada al tratamiento anti-TNF

La frecuencia de desarrollo de anticuerpos en pacientes en tratamiento anti-TNF es muy variable según las publicaciones consultadas. Según una revisión sistemática reciente¹⁸. **la frecuencia** más alta **de formación de anticuerpos se asocia** al tratamiento con IFX en monoterapia tanto en pacientes con EC como CU, que puede llegar en algunos estudios hasta un 60%. No se han descrito diferencias en inmunogenicidad y frecuencia de desarrollo de anticuerpos entre IFX original y biosimilares, presentándose reacción cruzada entre sus anticuerpos dada su similitud inmunológica¹⁹. De manera individualizada para cada fármaco biológico y comenzando por IFX, en la revisión sistemática citada se revisaron 82 publicaciones relacionadas con la inmunogenicidad asociada al tratamiento con IFX, la mayoría observacionales, observando desarrollo de anticuerpos anti-IFX en cifras variables entre un 0 y un 65,3%. En 25 publicaciones se evaluaba la formación de anticuerpos en pacientes en tratamiento con ADA, observándose una tasa de formación entre un 0,3 y un 38%¹⁸. Certolizumab (CTZ) y golimumab (GOL) presentan unas cifras de desarrollo de anticuerpos en un rango de (3,3-25,3%) y (0,4-2,9%) respectivamente, si bien el número de publicaciones relacionadas es mucho menor.

Otros tratamientos biológicos, como vedolizumab (VDZ) y ustekinumab (UTK), se asocian a cifras de anticuerpos mucho más bajas, en torno a un 1-4,1% para

Tabla 5.II. Porcentaje de desarrollo de anticuerpos en pacientes en					
tratamiento con fármacos biológicos¹8					

Tratamiento biológico	Estudios global (n)	Crohn (n)	Colitis ulcerosa (n)	Crohn o CU (n)
Infliximab	0,0-65,3 (73)	2,9-60,8 (22)	6,1-41 (8)	0,0-65,3 (43)
Adalimumab	0,3-38 (22)	0,3-35 (11)	2,9-5,3 (3)	14,0-38,0 (8)
Certolizumab	3,3-25,3 (4)	3,3-25,3 (4)	-	-
Vedolizumab	1,0-4,1 (4)	1,0-4,1 (2)	3,7 (1)	4,0 (1)
Golimumab	0,4-2,9 (2)	-	0,4-2,9 (2)	-
Ustekinumab	0,7 (1)	0,7 (1)	-	-

VDZ y un 0,7% para UTK, que podrían relacionarse con mayor persistencia de efecto para estos tratamientos, aunque es necesario mayor experiencia y la realización de estudios en este campo para aclarar este aspecto (Tabla 5.II).

Tipos de anticuerpos

Los anticuerpos se pueden clasificar en neutralizantes o no neutralizantes, y transitorios o permanentes.

Anticuerpos neutralizantes y no neutralizantes

Dependiendo del sitio de unión fármaco, los anticuerpos anti-TNF pueden ser neutralizantes (se unen con la región de unión a TNF o *target* principal del fármaco) o no neutralizantes. Ambos tipos de anticuerpos aumentan el aclaramiento del fármaco dada la formación de complejos inmunes fármaco-anticuerpo que son rápidamente degradados y eliminados de la circulación. Además, los fármacos de administración subcutánea pueden conducir a la formación de inmunocomplejos a nivel local que disminuyan la absorción del fármaco.

Anticuerpos transitorios y permanentes

Dependiendo del tiempo de persistencia del fármaco en sangre, los anticuerpos se pueden clasificar en transitorios o permanentes. Los anticuerpos transitorios pueden aparecer precozmente, pero son de duración escasa y no tienen un impacto

importante en la efectividad del fármaco o la toma de decisiones. Se ha estimado que una cuarta parte de los pacientes en tratamiento con anti-TNF desarrollan anticuerpos transitorios, es decir, que pueden desaparecer con el tratamiento de mantenimiento sin relacionarse con una pérdida de efectividad de IFX o ADA. Se suelen detectar a niveles bajos, incluso después de años de tratamiento con anti-TNF. Se ha sugerido que su formación puede relacionarse con el desarrollo de tolerancia inmunológica inducida por drogas mediante activación de células T reguladoras²⁰⁻²².

Impacto clínico de la inmunogenicidad asociada al tratamiento

En la mayoría de los estudios, la presencia de anticuerpos contra anti-TNF se relaciona con una disminución en las concentraciones séricas de fármaco y de la eficacia del tratamiento, describiéndose mayor frecuencia de retirada por pérdida de efecto y un incremento de las reacciones infusionales. Se estima que los pacientes que desarrollan anticuerpos durante el tratamiento con IFX, presentan un riesgo tres veces mayor de pérdida de respuesta frente a los pacientes sin desarrollo de anticuerpos^{23,24}.

En cerca de la mitad de los casos, la detección de anticuerpos precede en meses la pérdida de respuesta clínica, mientras que en un tercio de los casos la detección coincide con la reaparición de la clínica o es posterior a ella. La razón de este comportamiento puede estar relacionada con la capacidad de la técnica escogida para detectar anticuerpos en presencia de fármaco circulante. Por otra parte, los niveles de fármaco prolongadamente subterapéuticos provocan una respuesta inmune que conlleva la presencia mantenida de anticuerpos, sugiriéndose como factor predictor del desarrollo de anticuerpos la presencia de un bajo nivel de fármaco en suero.

No está claramente establecida la significación clínica de la titulación de anticuerpos, ni está aceptado un nivel de corte para clasificar los casos en alto o bajo título, ya que existe gran variabilidad entre técnicas. Esta categorización es importante, ya que la presencia de anticuerpos a bajo título puede ser transitoria y no neutralizante, corrigiéndose fácilmente con intensificación de tratamiento, mientras que situaciones con anticuerpos a título alto, especialmente con niveles

indetectables de fármaco, indican la presencia de anticuerpos persistentes y neutralizantes, más difíciles de corregir con intensificación y que pueden obligar a cambio de anti-TNF. En esta situación, solo un 17% de los pacientes responderá a la intensificación frente a un 92% que responderá a la estrategia de cambio de anti-TNF^{25,26}.

La presencia de anticuerpos puede detectarse en cualquier momento del tratamiento, aunque en general la probabilidad de aparición es mayor durante el primer año. Si este transcurre sin desarrollo de anticuerpos, el riesgo de inmunogenicidad posterior es muy bajo.

Hay que considerar una serie de situaciones de especial inmunogenicidad, es decir, relacionadas con mayor probabilidad de desarrollo de anticuerpos y que, por lo tanto, requieren especial vigilancia:

- Situaciones de alta carga inflamatoria, especialmente colitis aguda grave, con expresión alta de TNF tisular. El anti-TNF se une al TNF tisular, incrementándose la cantidad de fármaco retenido en el tejido con disminución de los niveles séricos, lo que favorece el desarrollo de anticuerpos¹⁴.
- Pacientes con desarrollo previo de anticuerpos a un fármaco anti-TNF.
- Tratamientos episódicos (en vez de situación de mantenimiento).

Relación entre el nivel adecuado de fármaco y la evolución de la enfermedad

Existe suficiente evidencia disponible entre la asociación de altos niveles en sangre de fármaco anti-TNF con una mayor probabilidad de remisión clínica, biológica y cicatrización mucosa, tanto en EC como en CU, y para los dos principales anti-TNF utilizados en nuestro país: IFX y ADA²⁷⁻³⁰.

En un metanálisis reciente³⁰ que incluye 22 estudios y 3.483 pacientes con Ell en tratamiento con IFX, se relaciona un nivel de IFX por encima de 2 µg/ml, tanto en EC como en CU, con mayor probabilidad de remisión clínica frente a pacientes con un nivel de fármaco menor de 2 µg/ml (79% frente a 25%) (Fig. 5.2). Los pacientes con niveles de IFX superiores a 2 µg/ml tienen casi tres veces más probabilidades de estar en remisión frente a pacientes con niveles más bajos, aunque existe gran variabilidad en establecer un punto de corte de nivel asociado a remisión

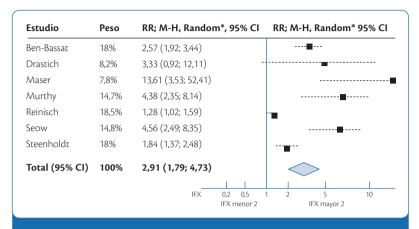


Figura 5.2. Probabilidad de remisión clínica agrupada según nivel IFX (2 μg/ml). * Random effect, Maentel-Haenzel, risk ratio³⁰.

clínica, variable según las publicaciones y las técnicas utilizadas, describiéndose en otros casos un nivel menor de 3 μ g/ml relacionado con la pérdida de respuesta al tratamiento y la recurrencia sintomática. ^{31,32}

La mayoría de los estudios publicados demuestran mayor probabilidad de remisión con un nivel de fármaco por encima de un nivel umbral o punto de corte^{24,30-32}, si bien este umbral varía en diferentes publicaciones, grupos de trabajo, técnicas de determinación utilizadas y objetivo que contemplen medir (remisión clínica, analítica, endoscópica, histológica, fistulosa), **sugiriéndose la necesidad de monitorización en estrategias terapéuticas más exigentes asociadas por lo general a niveles más altos de fármaco para optimizar los objetivos marcados.** En general, los niveles de fármaco asociados a curación mucosa o remisión histológica, objetivos asociados a mejor curso evolutivo de la EII, son más altos que los asociados con remisión clínica o analítica³⁰⁻³⁷.

Publicaciones recientes establecen **rangos de niveles**, más que umbrales, a la hora de establecer estrategias u objetivos de curación mucosa, determinándose un rango de concentración entre 6 y 10 μ g/ml para IFX, y entre 8 y 12 μ g/ml para ADA^{33,34}.

En pacientes con enfermedad fistulosa perianal, Yarur et al³⁶ describen una asociación de cicatrización fistulosa con niveles de IFX > 10,1 µg/ml, describiéndose un rango de concentración de IFX entre 10-15 µg/ml asociado a remisión histológica³⁷.

El establecimiento de un rango de niveles se relaciona con el incremento en porcentaje de pacientes en remisión asociado al aumento en niveles de concentración dentro de un rango, así por ejemplo Van de Casteele³⁸ et al observan que un 75% de los pacientes con niveles de IFX > 1 µg/ml estaba en remisión clínica, ascendiendo a un 85% para un nivel de IFX > 3 µg/ml y situándose en un 92% y un 96% para los niveles de IFX > 5 µg/ml e IFX > 7 µg/m respectivamente, estableciendo un rango de niveles entre 3-7 µg/ml asociado a remisión clínica. La misma situación se pudo describir de manera paralela para el tratamiento con ADA con cifras de remisión clínica de un 83% para un nivel ADA > 3 µg/ml y de un 90% si superan los 7,4 µg/ml.

Por otra parte, es importante considerar la fase de tratamiento en la que se encuentra el paciente, considerándose cada vez más el concepto predictivo de los resultados de niveles en determinadas fases del tratamiento (inducción, mantenimiento precoz), tanto en pacientes con Crohn como con colitis ulcerosa, en cuanto a evolución, posibilidades de alcance de objetivo terapéutico y predicción de respuesta sostenida a largo plazo, abriendo estrategias de monitorización proactiva cuya utilidad en práctica clínica aún está por definir.

En este sentido, un análisis retrospectivo de los datos del ACCENT I, demostraba el valor predictivo de respuesta sostenida a largo plazo para un nivel de IFX > 3,5 μ g/ml en la semana 14³⁹ o, por el contrario, predictivo de pérdida de respuesta y desarrollo de anticuerpos si el valor de IFX era menor de 2,2 μ g/ml²² en pacientes con EC. La misma semana 14 resulta predictiva de cicatrización mucosa precoz en pacientes con colitis ulcerosa para un rango de nivel entre 7 y 10 μ g/ml⁴⁰.

Pacientes con EC en tratamiento con ADA y niveles postinducción (semana 4) por debajo de 5 μ g/ml presentan un mayor riesgo de pérdida de respuesta y formación de anticuerpos. Además, los niveles de ADA > 10,6 μ g/ml en la semana 4 en pacientes con colitis ulcerosa resultan predictivos de curación mucosa precoz^{41,42}.

Por lo tanto, es importante ser conscientes de que en la definición del mejor nivel de fármaco para un paciente en concreto hay que tener en cuenta el punto o fase de evaluación, la técnica que utilicemos y el objetivo que queramos conseguir.

¿Cómo prevenir inmunogenicidad asociada al tratamiento con anti-TNF?

Existe una serie de pautas recomendadas para disminuir la inmunogenicidad a fármacos anti-TNF evitando el desarrollo de anticuerpos¹⁴:

- · Utilizar pautas combinadas de tratamiento. La combinación del tratamiento anti-TNF con fármacos inmunosupresores, tanto azatioprina como metotrexato, se muestra eficaz en la prevención de desarrollo de anticuerpos y reacciones infusionales^{43,45}. Un metanálisis reciente⁴⁵ que incluve 35 estudios con 6.790 pacientes con EC y CU tratados con cualquier tipo de anti-TNF concluye que los pacientes con tratamiento combinado presentan una reducción del 51% en el riesgo de desarrollo de anticuerpos anti-TNF frente a pacientes en monoterapia. El efecto de prevención del tratamiento combinado es claramente beneficioso en el caso de IFX en la mayoría de los estudios publicados, e incluso este efecto puede observarse con dosis bajas o subóptimas en relación al peso del paciente. El análisis del efecto preventivo del tratamiento combinado con ADA presenta resultados contradictorios según las publicaciones consultadas, pero en el metanálisis comentado, el efecto protector para el desarrollo de anticuerpos se aplica a todos los anti-TNF sin diferencias por subgrupo. Este efecto preventivo se produce independientemente de la respuesta previa a tiopurinas, siendo recomendable no suspenderlas en pacientes refractarios que vayan a iniciar tratamiento con anti-TNF. El efecto preventivo del tratamiento combinado en la prevención de desarrollo de anticuerpos puede tardar de 3 a 6 meses, igual que su efecto terapéutico, describiéndose niveles similares de desarrollo de anticuerpos que en los pacientes con monoterapia en los primeros 5 meses de tratamiento⁴⁶.
- · Evitar el tratamiento episódico con el fármaco.
- Utilizar una dosis de carga más alta al comienzo del tratamiento. Una dosis alta inicial consigue alcanzar concentraciones altas de nivel de fármaco con rapidez y reduce la inmunogenicidad. Este factor es especialmente importante en situaciones con alta carga inflamatoria en el momento de iniciar el tratamiento. Una de las situaciones más claras en este sentido son los pacientes con colitis extensa aguda grave que presentan en una

alta proporción niveles muy bajos e indetectables de IFX en la semana 2 asociada al aclaramiento rápido del fármaco con un desarrollo importante y precoz de anticuerpos, condicionando ambas circunstancias fallos en la respuesta precoz al tratamiento y aumento de las necesidades de colectomía (Fig. 5.3). La instauración de pautas aceleradas o intensificadas de tratamiento mejora las cifras de respuesta y disminuye las necesidades de colectomía. Esta es una de las situaciones que plantea menos dudas para la monitorización terapéutica proactiva⁴⁷⁻⁴⁹.

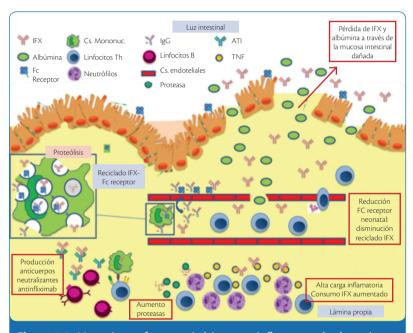


Figura 5.3. Mecanismos farmacocinéticos que influyen en el aclaramiento de IFX en pacientes con colitis ulcerosa aguda grave y condicionan disminución de nivel de IFX. Justificación de estrategias de tratamiento intensificadas o aceleradas. Alta carga inflamatoria, eliminación de IFX a través de la mucosa, formación de inmunocomplejos que se degradan con más facilidad, disminución del receptor neonatal de Fc con la destrucción del epitelio cólico, aparición de anticuerpos antinfliximab asociada a niveles subterapeúticos de fármaco⁴⁷⁻⁴⁹.

- Alguna publicación relaciona la infusión preventiva IV de hidrocortisona antes del tratamiento con IFX como factor para reducir la inmunogenicidad. Este efecto no ha podido comprobarse en estudios posteriores.
- Evitar periodos prolongados de tratamiento con niveles subterapéuticos, ya que se asocia a mayor probabilidad de desarrollo de anticuerpos.

Estrategias para revertir la inmunogenicidad y eliminar los anticuerpos presentes

Intensificación del tratamiento

La categorización del título de anticuerpos en alto o bajo permite predecir las posibilidades de éxito asociadas a estrategias de intensificación para eliminación de anticuerpos y reversión de situaciones de pérdida de respuesta. Los pacientes con niveles bajos o indetectables de fármaco y presencia de anticuerpos a título bajo pueden responder a la intensificación del tratamiento eliminando los anticuerpos, mientras que si el título de anticuerpos es alto las posibilidades disminuyen.

La utilidad de esta categorización se ve afectada por no estar estandarizados los valores de anticuerpos que la definen –valores que presentan gran variabilidad según las publicaciones, técnica o unidades de medición (ng/ml, μ g/ml, AU/ml), a lo que además se une a la dificultad de detección de anticuerpos en presencia de fármaco de la mayoría de las técnicas de ELISA utilizadas en la práctica clínica (técnicas fármacosensibles)–, lo que dificulta la detección de los anticuerpos hasta que las situaciones de pérdida de respuesta se han establecido (generalmente niveles altos de titulación con mayores dificultades para eliminación mediante intensificación). Los valores referidos en la literatura como límite para establecer la categoría alto/bajo son muy variables (menor de 250 ng/ml; menor de 8 μ g/ml, menor de 9 μ g/ml para IFX o menor de 3 μ g/ml o 4 μ g/ml para ADA), pero el concepto de respuesta con la intensificación ante situaciones de bajo título de anticuerpos permanece en todas ellas^{50,51}.

Combinación con inmunosupresores

La adición de inmunosupresores al tratamiento anti-TNF puede favorecer la eliminación de anticuerpos ya formados, normalizando las concentraciones de fármaco y recuperando situaciones de pérdida de respuesta^{52,53}. El estudio de Ben-Horin⁵¹

demostró que la adición de metotrexato o azatioprina al tratamiento con IFX conseguía eliminar la producción de anticuerpos con un aumento en las concentraciones de anti-TNF en un 86 y 70% respectivamente. La optimización del inmunomodulador en pacientes en tratamiento combinado también puede corregir esta situación, mientras que la intensificación del anti-TNF en monoterapia solo conseguía suprimir los anticuerpos en un 36% de los casos.

Ungar⁵³ et al demuestran que la adición de un inmunosupresor elimina los anticuerpos anti-ADA en un 48% de los casos, y que aproximadamente la mitad de los casos que responden a esta estrategia no había respondido previamente a la intensificación del tratamiento

Utilidad de las estrategias de monitorización de niveles en pacientes en tratamiento con anti-TNF

Ante el desarrollo de pérdida de respuesta a un fármaco anti-TNF, la estrategia clásica contempla de manera empírica la intensificación del tratamiento, cambiando de anti-TNF en caso de ausencia de respuesta a la intensificación. En muchas unidades se ha ido implementando en mayor o menor grado la monitorización terapéutica y la decisión según niveles ante diferentes situaciones de práctica clínica, aun cuando la evidencia de su utilidad no ha sido claramente establecida. La monitorización terapéutica mediante determinación de niveles de fármaco y anticuerpos permite la optimización del tratamiento, teniendo en cuenta los distintos factores que pueden afectar a la farmacocinética del anti-TNF y eligiendo, en este contexto, la estrategia terapéutica más favorable.

En la actualidad se reconocen dos planteamientos de monitorización mediante niveles de fármaco y anticuerpos: la monitorización terapéutica reactiva frente a la monitorización terapéutica proactiva.

Monitorización terapéutica reactiva a situaciones de pérdida de respuesta

Hasta un 40% de los pacientes con respuesta inicial a anti-TNF puede perder efecto (fallo secundario a anti-TNF), calculándose un riesgo anual aproximado de un

13% para IFX y un 25% para ADA. En casos de fallo secundario, sin monitorización de niveles, las guías clínicas actuales sugieren intensificar de manera empírica para agotar las posibilidades terapéuticas existentes, observándose una recuperación del efecto en más del 50% de los casos. Si no hay respuesta a la intensificación, se cambia a un anti-TNF diferente, pudiéndose recapturar respuesta de nuevo en un 50%, aunque con posterior disminución de eficacia. El cambio a otra diana terapéutica puede ser una alternativa en casos de fallo a uno o dos anti-TNF¹⁴.

El manejo de los fallos secundarios con estrategia de monitorización de niveles, permite dirigir las opciones terapéuticas según los datos de niveles y anticuerpos que presenta el paciente en función de un algoritmo predefinido de manejo (Fig. 5.4).

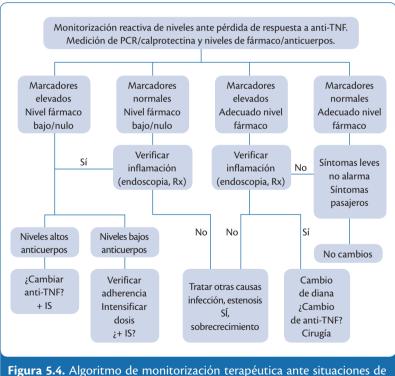


Figura 5.4. Algoritmo de monitorización terapéutica ante situaciones de fallo de respuesta a anti-TNF. Monitorización reactiva³⁴.

Recogiendo toda la evidencia publicada, el manejo del fallo secundario basado en la estrategia por niveles parece de mayor coste-eficacia, evita intensificaciones innecesarias y dirige el tratamiento a las mejores opciones, evitando retrasos en el tratamiento óptimo con costes más reducidos^{34,54,55}.

Monitorización terapéutica proactiva independiente del estado clínico

Se plantea como estrategia para prevenir el fallo de tratamiento, tanto primario como secundario y para conseguir determinados objetivos terapéuticos marcados (curación mucosa, histológica, remisión fistulosa), manteniendo los niveles de anti-TNF dentro de la ventana terapéutica asociada a esos objetivos (Fig. 5.5)³⁰⁻³⁷.

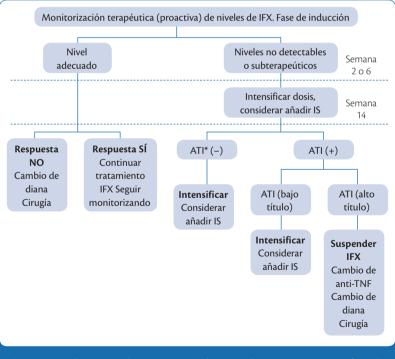


Figura 5.5. Algoritmo de monitorización terapéutica proactiva en fase de inducción³⁴. *ATI: Anticuerpos contra infliximab.

Las circunstancias individuales del paciente pueden favorecer la aparición de fallos primarios o secundarios al tratamiento, barajándose la posibilidad de que dosis óptimas en la fase de inducción, es decir con una monitorización proactiva del tratamiento, puedan prevenirlas. Entre los factores predisponentes a fallo primario o secundario en la EC se incluiría el tabaco, la duración de la enfermedad, la extensa afectación de intestino delgado, la existencia de un fenotipo complicado o el fallo previo a un anti-TNF. Para los pacientes de CU, los factores de riesgo de fallo primario serían: mayor edad, positividad de ANCA y exposición previa a anti-TNF. La carga inflamatoria elevada es un factor de riesgo tanto para EC como para CU¹⁴.

Diferentes estudios demuestran, incluso en pacientes con aparente buena respuesta, que bajos niveles de fármaco durante la fase de inducción o mantenimiento precoz se asocian con posterior formación de anticuerpos y pérdida de respuesta^{34,35,40}. Mantener un rango de fármaco adecuado, especialmente durante la fase de inducción, sería la mejor opción para conseguir buenos resultados de eficacia y una respuesta sostenida al tratamiento. Una actitud proactiva conlleva la monitorización de niveles/anticuerpos en intervalos regulares, ajustando la dosis para asegurar el fármaco en un rango de concentración específico. Se han publicado los resultados de distintos estudios observacionales comparando de manera no controlada un manejo proactivo, manteniendo un rango de concentración, frente al control habitual, observando que los pacientes que siguen esta estrategia tienen menos posibilidades de perder respuesta al tratamiento (86% frente a 52%), desarrollar anticuerpos o presentar reacciones infusionales⁵⁶.

Sin embargo, los dos ensayos clínicos controlados de evaluación de estrategias proactivas de monitorización frente a control convencional, los estudios TAXIT³² y TAILORIX⁵⁷, no han demostrado ventajas claras de la monitorización proactiva durante el tratamiento de mantenimiento durante un año, si bien sí se observa una menor tendencia a formación de anticuerpos en el estudio TAXIT en la rama de monitorización proactiva. Metodológicamente, el estudio TAILORIX no contempla una rama pura de monitorización proactiva en un rango de concentración con independencia de la clínica. Los pacientes de dos de las tres ramas del TAILORIX se controlaban mediante niveles, clínica y biomarcadores, y la tercera, solo por la clínica, sin diferencias de intensificación entre las tres ramas, además hasta un 50% de los pacientes de las tres ramas del ensayo presentaba un nivel de IFX por debajo de 3, no cumpliéndose estrictamente condiciones de monitorización proactiva en las ramas de intensificación por nivel.

Situaciones de práctica clínica que podrían beneficiarse de una monitorización proactiva: perspectivas

Es importante tener en cuenta el contexto clínico dentro de la alta variabilidad individual en el aclaramiento de los fármacos anti-TNF, las limitaciones metodológicas de la técnica, la relación con la evolución de la enfermedad o el tiempo de tratamiento (fase de inducción o mantenimiento).

Los resultados no deben ser interpretados de manera aislada, sino considerados como una herramienta de evaluación farmacocinética y farmacodinámica durante el tratamiento con anti-TNF. El desarrollo de anticuerpos anti-TNF neutralizantes y el impacto o carga inflamatoria de la enfermedad son los dos principales mecanismos que predisponen a un mayor aclaramiento del fármaco.

Prevención de aparición de anticuerpos o estrategia de control de anticuerpos en pacientes en remisión

La aparición de anticuerpos antifármaco anti-TNF se está relacionando con una exposición insuficiente al fármaco. En este sentido, una monitorización proactiva podría ser útil para prevenir su aparición mediante ajustes de dosis, intervalo o asociación con inmunosupresores. Si se detectan anticuerpos en pacientes en remisión podría utilizarse la misma estrategia para intentar su eliminación.

Pacientes en remisión clínica donde se plantea una suspensión del tratamiento anti-TNF

La recidiva clínica en pacientes en remisión en los que se suspende el tratamiento con anti-TNF es menos probable en pacientes con niveles de fármaco indetectables en el momento de la suspensión⁵⁸. La realización de niveles de fármaco en pacientes en remisión clínica y endoscópica mantenida puede identificar un subgrupo de pacientes estable con baja posibilidad de recurrencia y plantear una suspensión más segura.

Pacientes en remisión clínica y con niveles altos de fármaco donde se contempla la decisión de retirar el inmunosupresor en tratamientos combinados

En pacientes con niveles de IFX $> 5 \mu g/ml$, la retirada del tratamiento inmunosupresor no se asocia a desarrollo significativo de pérdida de respuesta que puede

presentarse hasta en el 86% de los pacientes en los que se retira el inmunosupresor con niveles indetectables de anti-TNF⁵⁹.

Manejo de situaciones de fallo primario a anti-TNF

La estrategia proactiva de monitorización ayudaría a tratar algunos de los casos de fallo primario, que hoy en día solo están definidos como tales cuando se ha descartado un nivel bajo de fármaco en la determinación de niveles.

Optimización de la fase de inducción en situaciones de alta carga inflamatoria

La fase de inducción, sobre todo en ciertos casos, se caracteriza por una mayor carga inflamatoria, con elevación de biomarcadores y disminución de cifras de albúmina, y pérdida del fármaco a través del epitelio intestinal lesionado condicionando un rápido aclaramiento del fármaco que predispone a una menor efectividad a corto y largo plazo. El grupo de pacientes con colitis ulcerosa grave es probablemente el mayor beneficiado por una estrategia de monitorización proactiva precoz que asegure niveles adecuados de fármaco con estrategias de intensificación de dosis y que disminuya la necesidad de colectomía. Para el manejo de estas situaciones, es necesario el desarrollo de técnicas rápidas de monitorización de niveles que permitan la optimización del fármaco en el tiempo de la visita del paciente. En la actualidad hay comercializados dos pruebas rápidas de monitorización, Quantum Blue® (Bühlmann) y RIDA® QUICK IFX Monitoring (R-biopharm), que solo requieren una muestra de suero que se puede analizar en 15-30 minutos. Estas pruebas correlacionan bien con las técnicas de ELISA, aunque con altos coeficientes de variación.

Optimización en fase de inducción o mantenimiento precoz

Optimización en fase de inducción o mantenimiento precoz en ciertos fenotipos o con objetivos de estrategia terapéutica que requieren un mayor rango de nivel de fármaco: curación mucosa, remisión fistulosa, fenotipos de comportamiento agresivo (enfermedad ileal extensa, recurrencia postquirúrgica grave).

Existe cierta dificultad en la optimización proactiva al no estar claramente definidos los niveles a alcanzar en cada estrategia con la intensificación y a su variabilidad en los diferentes estudios. Son necesarios estudios de seguimiento para establecer la relevancia de anticuerpos a bajo título en pacientes asintomáticos y la efectividad de una optimización proactiva en pacientes en remisión que puede conducir a dilemas terapéuticos o cambios inapropiados o prematuros de tratamiento. Con actitudes proactivas de monitorización, se hace necesario implementar modelos de decisión que incorporen modelos farmacocinéticos predictivos basados en las características del paciente.

Otras aplicaciones de monitorización proactiva

- Evaluación de la adherencia al tratamiento anti-TNF. Se ha descrito que hasta un 17-29% de los pacientes en tratamiento con IFX o ADA no sigue adecuadamente la pauta de tratamiento recomendada^{61,62}.
- Reintroducción de IFX tras un periodo prolongado de interrupción de tratamiento, donde es frecuente la asociación con reacciones tipo enfermedad del suero. La presencia de anticuerpos medidos tras la primera dosis
 posterior a la reintroducción (o un nivel más bajo de lo esperado para la
 semana 2 de tratamiento con técnicas fármacosensibles) puede identificar
 pacientes de alto riesgo de reacción infusional.
- Estrategias de desintensificación o desescalación de dosis en pacientes en remisión clínica y endoscópica con un nivel de fármaco por encima de 7 en el caso de IFX o de 10 para ADA.

Recomendaciones. Guías de consenso

La mayoría de las guías de práctica clínica actuales recomiendan estrategias de monitorización terapéutica con niveles solo para el manejo de situaciones de pérdida de respuesta al tratamiento con fármacos anti-TNF.

Recomendaciones de la Sociedad Americana (AGA)⁶³ sobre monitorización por niveles

 En adultos con Ell activa en tratamiento con anti-TNF se sugiere, con muy bajo nivel de evidencia, monitorización de niveles para conducir los cambios de tratamiento (monitorización reactiva). Se establecen como concentraciones límite para la intensificación niveles de IFX > 5 μg/ml, ADA > 7,5 y CTZ > 20 µg/ml aun considerando que un pequeño grupo de pacientes puede responder a mayores concentraciones de nivel de fármaco, sobre todo si se plantea como objetivo la curación endoscópica o la remisión de la enfermedad fistulizante perianal.

2. No se sugieren niveles óptimos para la fase de inducción y no hay recomendaciones para monitorización activa rutinaria en pacientes en remisión.

Recomendaciones del Grupo Australiano⁶⁴ de trabajo en Ell

Los escenarios en los que el comité recomienda la realización de monitorización terapéutica de niveles para elegir adecuadamente la mejor estrategia de tratamiento son:

- Pacientes en remisión clínica tras inducción para corregir situaciones con bajos niveles de fármaco que puedan favorecer el desarrollo de anticuerpos y pérdida de respuesta secundaria.
- 2. Fallos primarios de respuesta.
- 3. Monitorización reactiva ante fallos secundarios de tratamiento.
- 4. Pacientes en remisión clínica de manera periódica solo si los resultados de niveles van a condicionar el manejo clínico del paciente.
- 5. Pacientes con remisión clínica mantenida donde se contempla una suspensión del tratamiento.

¿Tiene valor la monitorización por niveles para otros tratamientos biológicos no anti-TNF?

Ustekinumab

Es un anticuerpo monoclonal totalmente humano de isotipo IgG1 que bloquea la subunidad p40 de las interleucinas 12 y 23. El nivel de fármaco en sangre depende del aclaramiento del mismo, que presenta variabilidad individual estando afectado por el peso, la concentración de albúmina, PCR, el haber presentado fallo previo a anti-TNF, la raza, el sexo y la presencia de anticuerpos anti-UTK.

Se ha descrito una asociación entre dosis y eficacia basada en los datos de los estudios pivotales (UNITI), que utilizan un ELISA tolerante. Se ha descrito mayor frecuencia de remisión para pacientes que en la semana 8 presentaron niveles entre 3,2 y 3,9 µg/ml. Los pacientes con mantenimiento cada 8 semanas presentaban en la semana 26 unos niveles de concentración más altos (x3) que los pacientes en tratamiento de mantenimiento cada 12 semanas con tendencia a cifras más altas de remisión clínica (Tabla 5.III).

Un 55% de los pacientes que presentaron pérdida de respuesta en el grupo de mantenimiento cada 12 semanas la recuperó con la intensificación a cada 8 semanas sin diferencias significativas según fueran pacientes *naïve* o fracaso a un anti-TNF, con asociación clara entre el nivel de fármaco y los resultados de remisión clínica, normalización de PCR y curación mucosa⁶⁵. Dada la respuesta clínica a la intensificación, se baraja la posibilidad de optimizar los efectos del tratamiento mediante monitorización de niveles.

Si bien es cierto que hay una asociación dosis-respuesta con el tratamiento con UTK y que la intensificación de dosis incrementa la frecuencia de respuesta, no hay suficiente evidencia que demuestre que una intensificación en pacientes con niveles bajos consiga mejorar los resultados. Son necesarios más estudios para definir mejor los rangos y umbrales de nivel asociados con respuesta clínica y curación mucosa.

La inmunogenicidad al tratamiento es escasa, con cifras de anticuerpos entre 3,8-5,4% en los estudios de psoriasis. En los estudios de inducción UNITI se describe

Tabla 5.III. Concentraciones de niveles de ustekinumab y vedolizumab asociadas a buena evolución			
Fármaco	Fase tratamiento	Rango concentración (μg/ml)	Objetivo
Ustekinumab	Mantenimiento	1,0-4,5	Clínico/endoscópico
Vedolizumab	Inducción (sem 6)	33,7-38,3	Clínico/endoscópico
	Mantenimiento	5,1-11,0	Clínico/endoscópico

un 0,2% de desarrollo de anticuerpos y en el mantenimiento a un año cifras de 2,3%. No parece que el tratamiento combinado con inmunomoduladores tenga un impacto en los niveles conseguidos frente al tratamiento en monoterapia.

Vedolizumab

Anticuerpo monoclonal humanizado de isotipo IgG1, que bloquea la integrina $\alpha 4\beta 7$, que modula el tráfico de linfocitos en el intestino sin inducir inmunosupresión.

En su farmacocinética intervienen tres factores principales: 1) la integrina $\alpha 4\beta 7$ se expresa en un subgrupo específico de linfocitos, por lo tanto VDZ no se une a la mayoría de linfocitos T memoria (60%), neutrófilos y monocitos; 2) la mayor parte de VDZ se une a un subgrupo de linfocitos T memoria de sangre periférica (25%) que incluyen linfocitos Th17 intestinales; y 3) VDZ se une exclusivamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$ de los linfocitos, bloqueando su adhesión a los receptores MAdCAM-1 y bloqueando secundariamente la entrada de linfocitos al intestino.

Existe un aclaramiento lento del fármaco hasta el nivel de 10 µg/ml, que se acelera si se alcanzan concentraciones más bajas. Factores como la concentración de albúmina, el peso y la carga inflamatoria, así como la presencia de anticuerpos, pueden incrementar el aclaramiento plasmático, mientras que el tratamiento previo con fármacos anti-TNF o el tratamiento inmunosupresor concomitante no parecen tener efecto en el aclaramiento del fármaco.

Diferentes estudios han demostrado que el tratamiento de mantenimiento con VDZ se relaciona con una saturación completa de los receptores $\alpha 4\beta 7$ de linfocitos periféricos que se consigue incluso con niveles muy bajos de fármaco en sangre (1 µg/ml). Esto sugeriría que un aumento de nivel no aumentaría la eficacia del tratamiento dado el bloqueo del receptor. Sin embargo, diferentes estudios han demostrado mayor eficacia clínica con altas concentraciones de VDZ, sugiriendo que debe haber más factores relacionados con la evolución clínica que el bloqueo de receptores, por lo que la monitorización de niveles podría jugar un papel en la optimización del tratamiento.

En los estudios pivotales (GEMINI) ya se observa la relación entre dosis y eficacia tanto en pacientes con CU como EC, en términos de remisión clínica y curación mucosa. En pacientes con CU, un nivel a la semana 6 en el cuartil más bajo de

concentración (menor de 17) se asocia con cifras bajas de remisión clínica (6%), mientras que pacientes en el cuartil mayor de concentración (mayor de 35,7) presentan cifras de remisión de un 37% con cifras de curación mucosa de un 63%. Se observa igualmente un valor predictivo de remisión sostenida con niveles altos de VDZ posteriores a la inducción (semana 6). La intensificación del tratamiento, pasando a pauta de cada 4 semanas ha demostrado efectividad clínica incrementando significativamente las cifras de remisión.

La inmunogenicidad y el desarrollo de anticuerpos contra VDZ no parece ser un problema importante, con cifras de anticuerpos en torno al 4% en los estudios pivotales, sin observarse incremento de niveles o eficacia con el tratamiento combinado con un inmunosupresor. En conjunto para estos fármacos, y a pesar de que pueda existir una relación entre dosis-eficacia y un sustrato para la monitorización, son necesarios más estudios de coste-efectividad que aumenten la evidencia de esta estrategia y que ayuden a identificar el rango de concentración predictivo según objetivo y fase de tratamiento⁶⁵.

Conclusiones

Uno de los principales factores que aumentan el aclaramiento del fármaco es el desarrollo de anticuerpos, que puede triplicarlo y disminuir el nivel de fármaco. Es aconsejable realizar las técnicas de detección de anticuerpos con muestras recogidas en el momento valle, es decir, justo antes de la administración del fármaco, con los niveles de fármaco en el punto más bajo posible, para facilitar la detección de anticuerpos.

La frecuencia más alta de formación de anticuerpos se asocia al tratamiento con infliximab en monoterapia tanto en pacientes con EC como CU, que puede llegar en algunos estudios hasta un 60%. Se sugiere la necesidad de monitorización proactiva en estrategias terapéuticas más exigentes (curación mucosa, histológica), asociadas por lo general a niveles más altos de fármaco para optimizar los objetivos marcados.

Actualmente, se está estableciendo un concepto predictivo de los resultados de niveles de fármaco en determinadas fases del tratamiento (inducción, mantenimiento precoz), tanto en EC como CU, en cuanto a evolución, posibilidades de alcance de objetivo terapéutico y predicción de respuesta sostenida a largo plazo,

abriendo estrategias de monitorización proactiva cuya utilidad en práctica clínica aún está por definir.

El desarrollo de anticuerpos anti-TNF neutralizantes y el impacto o carga inflamatoria de la enfermedad son los dos principales mecanismos que predisponen a un mayor aclaramiento del fármaco.

El grupo de pacientes con colitis ulcerosa grave es probablemente el más beneficiado por una estrategia de monitorización proactiva precoz que asegure niveles adecuados de fármaco con estrategias de intensificación de dosis y que disminuya la necesidad de colectomía.

Bibliografía

- Hanauer SB, Feagan BG, Lichtenstein GR, et al. Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomized trial. *Lancet*. 2002; 359: 1541-49.
- Sands BE, Anderson FH, Bernstein CN, et al. Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. N Engl J Med. 2004; 350: 876-85.
- 3. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BC, et al. Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2462-76.
- Hanauer SB, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody (adalimumab) in Crohn's disease: the CLASSIC-I trial. Gastroenterology. 2006; 130: 323-33.
- Colombel JF, Sandborn WJ, Rutgeerts P, et al. Adalimumab for maintenance of clinical response and remission in patients with Crohn's disease: the CHARM trial. Gastroenterology. 2007; 132: 52-65.
- 6. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011; 33: 987-95.
- Ma C, Huang V, Fedorak DK, et al. Outpatient ulcerative colitis primary anti-TNF responders receiving adalimumab or infliximab maintenance therapy have similar rates of secondary loss of response. J Clin Gastroenterol. 2015; 49: 675-82.
- 8. Gisbert JP, Panes J. Loss of response and requirement of infliximab dose intensification in Crohn's disease: a review. *Am J Gastroenterol.* 2009; 104: 760-7.
- 9. Arias MT, Vande Casteele N, Vermeire S, et al. A Panel to Predict Long-term Outcome of Infliximab Therapy for Patients with Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2015; 13: 531-8.

- Billioud V, Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L. Loss of response and need for adalimumab dose intensification in Crohn's disease: a systematic review. Am J Gastroenterol. 2011; 106: 674-84.
- 11. Vande Casteele N, Gils A. Pharmacokinetics of anti-TNF monoclonal antibodies in inflammatory bowel disease: adding value to current practice. *J Clin Pharmacol.* 2015; 55 (3): 39-50.
- 12. Steenholdt C. Personalized therapy with TNF-inhibitors in Crohn's disease: optimizing treatment outcomes by monitoring drug levels and anti-drug antibodies. *Dan Med J.* 2016; 63(8): B5270.
- 13. Nencini F, Pratesi S, Petroni G et al. Assays and strategies for immunogenicity assessment of biological agents. *Drug Dev Res.* 2014; 75: S4-6.
- 14. Ben-Horin S, Chowers Y. Tailoring anti-TNF therapy in IBD: drug levels and disease activity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014; 11: 243-55.
- 15. Van Stappen T, Brouwers E, Vermeire S, et al. Validation of a simple pretreatment protocol to convert a drug-sensitive into a drug-tolerant anti-infliximab antibody immunoassay. *Drug Test Anal*. 2017; 9(2): 243-7.
- 16. Bodini G, Giannini EG, Furnari M, et al. Comparison of two different techniques to assess adalimumab trough levels in patients with Crohn's disease. *J Gastrointestin Liver Dis.* 2015; 24: 451-6.
- 17. Steenholdt C, Bendtzen K, Brynskov J, et al. Clinical implications of measuring drug and anti-drug antibodies by different assays when optimizing infliximab treatment failure in Crohn's disease: post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol.* 2014: 109: 1055-64.
- 18. Vermeire S, Gils A, Accossato P, et al. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol.* 2018: 11: 1-13.
- Ben-Horin S, Yavzori M, Benhar I et al. Cross-immunogenicity: antibodies to infliximab in Remicade-treated patients with IBD similarly recognise the biosimilar Remsima. Gut. 2016 Jul; 65(7): 1132-8.
- 20. Ungar B, Chowers Y, Yavzori M et al. The temporal evolution of antidrug antibodies in inflammatory bowel disease patients treated with infliximab. *Gut.* 2014; 63: 1258-64.
- Steenholdt C, Al-khalaf M, Brynskov J, et al. Clinical implications of variations in anti-infliximab antibody levels in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18: 2209-17.
- 22. Vande Casteele N, Gils A, Singh S, et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108: 962-71.
- 23. Nanda K, Cheifetz A, Moss A. Impact of antibodies to infliximab on clinical outcomes and serum infliximab levels in patients with IBD: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108(1): 40-7.

- 24. Paul S, Moreau AC, Tedesco ED, et al. Pharmacokinetics of adalimumab in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20(7): 1288-95.
- 25. Afif W, Loftus EV, Faubion WA, et al. Clinical utility of measuring Infliximab and human anti-chimeric antibody concentrations in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010; 105(5): 1133-9.
- 26. Yanai H, Lichtenstein L, Assa A, et al. Levels of drug and antidrug antibodies are associated with outcome of interventions after loss of response to Infliximab or Adalimumab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13(3): 522-30.e2.
- 27. Vande Casteele N, Khanna R, Levesque BG, et al. The relationship between infliximab concentrations, antibodies to infliximab and disease activity in Crohn's disease. *Gut.* 2015: 64: 1539-45.
- Seow CH, Newman A, Irwin SP, et al. Trough serum infliximab: a predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. Gut. 2010; 59: 49-54.
- 29. Mazor Y, Almog R, Kopylov U, et al. Adalimumab drug and antibody levels as predictors of clinical and laboratory response in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 40(6): 620-8.
- 30. Moore C, Corbett G, Moss AC. Systematic review and metanalysis: serum infliximab levels during maintenance therapy and outcomes in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2016; 10: 619-25.
- 31. Levesque BG, Greenber GR, Zou G. A proespective cohort study to determine the relationship between serum infliximab concentration and efficacy in patients with luminal Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39: 1126-35.
- Vande Casteele N, Ferrante M, Van Assche G, et al. Trough concentrations
 of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease.

 Gastroenterology. 2015; 148: 1320-29.
- 33. Ungar B, Levy I, Yavne Y, et al. Optimizing anti-TNF-a therapy: serum levels of infliximab and adalimumab are associated with mucosal healing in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14: 550-7.e2.
- Papamichael K, Vande Casteele N, Ferrante M, et al. Therapeutic drug monitoring during induction of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease: defining a therapeutic drug window. *Inflamm Bowel Dis.* 2017; 23: 1510-15.
- 35. Roblin X, Riviere P, Flamant M, et al. Proactive therapeutic drug monitoring of TNF antagonists in IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; doi: 10.1093/ibd/izy069. [En prensa]
- Yarur AJ, Kanagala V, Stein DJ, et al. Higher infliximab trough levels are associated with perianal fistula healing in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45: 933-40.
- Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, et al. Association between serum infliximab trough concentrations during maintenance therapy and biochemical, endoscopic and histologic remission in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 15 (24): 2266-71.

- 38. Vande Casteele N, Herfarth H, Katz J, et al. American Gastroenterological Association Institute technical review on the role of therapeutic drug monitoring in the management of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017; 153: 835-57.e6.
- Cornillie F, Hanauer SB, Diamond RH, et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. Gut. 2014; 63(11): 1721-7.
- 40. Papamichael K, Van Stappen T, Vande Casteele N, et al. Infliximab concentration thresholds during induction therapy are associated with short-term mucosal healing in patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2016; 14: 543-9.
- 41. Baert F, Kondragunta V, Lockton S, et al. Antibodies to adalimumab are associated with future inflammation in Crohn's patients receiving maintenance adalimumab therapy: a post hoc analysis of the Karmiris Trial. *Gut.* 2016; 65: 1126-31.
- Papamichael K, Baert F, Tops S, et al. Post-induction adalimumab concentration is associated with short-term mucosal healing in patients with ulcerative colitis. I Crohns Colitis. 2017; 11: 53-59.
- 43. Vermeire S, Noman M, Van Assche G, et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. *Gut.* 2007; 56: 1226-31.
- 44. van Schaik T, Maljaars J, Roopram RK, et al. Influence of combination therapy with immune modulators on anti-TNF trough levels and antibodies in patients with IBD. *Inflamm Bowel Dis.* 2014 Dec; 20(12): 2292-8.
- 45. Qiu Y, Mao R, Chen B, et al. Effects of combination therapy with immunomodulators on trough levels and antibodies against TNF antagonists in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15(9): 1359-72.
- 46. Bar-Yoseph H, Waterman M, Almog R, et al. Prevention of anti-drug antibody formation to infliximab in Crohn's patients with prior failure of thiopurines. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jan; 15(1): 69-75.
- 47. Ungar B, Mazor Y, Weisshof R, et al. Induction infliximab levels among patients with acute severe ulcerative colitis compared with patients with moderately severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016: 43: 1293-9.
- 48. Rosen MJ, Minar P, Vinks AA. Review article: applying pharmacokinetics to optimise dosing of anti-TNF biologics in acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2015; 41: 1094-1103.
- 49. Gibson DJ, Heetun ZS, Redmond CE, et al. An accelerated infliximab induction regimen reduces the need for early colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13: 330-5.

- 50. Kothari MM, Nguyen DL, Parekh NK. Strategies for overcoming anti-TNF drug antibodies in inflammatory bowel disease: case series and review of literature. *Worl J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2017; 8(3): 155-61.
- 51. Dreesen E, Van Stappen T, Ballet V, et al. Anti-infliximab antibody concentrations can guide treatment intensification in patients with Crohn's disease who lose clinical response. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47: 346-55.
- 52. Ben-Horin S, Waterman M, Kopylov U, et al. Addition of an immunomodulator to infliximab therapy eliminates antidrug antibodies in serum and restores clinical response of patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11: 444-47.
- Ungar B, Kopylov U, Engel T, et al. Addition of an immunomodulator can reverse antibody formation and loss of response in patients treated with adalimumab. Aliment Pharmacol Ther. 2017: 45: 276-82.
- 54. Velayos FS, Kahn JG, Sandborn WJ, et al. A test-based strategy is more cost effective than empiric dose escalation for patients with Crohn's disease who lose responsiveness to infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11: 654-66.
- Steenholdt C, Brynskov J, Thomsen O, et al. Individualised therapy is more costeffective than dose intensification in patients with Crohn's disease who lose response to anti-TNF treatment: a randomised, controlled trial. *Gut.* 2014; 63: 919-27.
- 56. Vaughn BP, Martinez-Vazquez M, Patwardhan VR, et al. Proactive therapeutic concentration monitoring of infliximab may improve outcomes for patients with inflammatory bowel disease: results from a pilot observational study. *Inflamm Bowel Dis.* 2014: 20: 1996-2003.
- 57. D'Haens G, Vermeire S, Lambrecht G, et al. Increasing infliximab dose based on symptoms, biomarkers, and serum drug concentrations does not increase clinical, endoscopic, or corticosteroid-free remission in patients with active luminal Crohn's disease. Gastroenterology. 2018 Apr; 154(5): 1343-51.e1.
- Ben-Horin S, Chowers Y, Ungar B, et al. Undetectable anti-TNF drug levels in patients with long-term remission predict successful drug withdrawal. Aliment Pharmacol Ther. 2015; 42: 356-64.
- Drobne D, Bossuyt P, Breynaert C, et al. Withdrawal of immunomodulators after cotreatment does not reduce trough level of Infliximab in patients with Crohn's disease. Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13(3): 514-21.e4.
- Afonso J, Lopes S, Gonçalves R, et al; Portuguese IBD Study Group (GEDII). Proactive therapeutic drug monitoring of infliximab: a comparative study of a new point-ofcare quantitative test with two established ELISA assays. Aliment Pharmacol Ther. 2016; 44: 684-92.
- 61. Billioud V, Laharie D, Filippi J, et al. Adherence to adalimumab therapy in Crohn's disease: A French multicenter experience. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17: 152-9.

- 62. Lopez A, Billioud V, Peyrin-Biroulet C, et al. Adherence to anti-TNF therapy in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Inflamm Bowel Dis.* 2013; 19: 1528-33.
- 63. Feuerstein J, Nguyen G, Kupfer S, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on Therapeutic drug monitoring in IBD. *Gastreoenterology*. 2017; 153: 827-34.
- 64. Mitrev N, Vande Casteele N, Seow CH, et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-TNF therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017 Dec; 46(11-12): 1037-53.
- 65. Restellini S, Khanna R, Afif, W. Therapeutic drug monitoring with Ustekinumab and Vedolizumab in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 10: 2165-72.

Capítulo 6

Nuevas moléculas orales y enfermedad de Crohn

AUTORES:

Alberto Fernández Villaverde

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital POVISA. Vigo.

Aurelio Lorenzo González

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital HM La Rosaleda. Santiago de Compostela.



Resumen

La enfermedad de Crohn (EC) es una patología crónica, con curso evolutivo progresivo y desarrollo de complicaciones potencialmente graves, que afecta de manera significativa a todos los aspectos de la vida de los pacientes. La irrupción de los fármacos biológicos ha supuesto una revolución en el tratamiento de esta enfermedad. Desde el inicio del uso del primer anti-TNF, hace ya dos décadas, se ha logrado modificar la historia natural de la enfermedad.

Los diferentes fármacos biológicos han conseguido elevadas tasas de respuesta e incluso de remisión profunda, logrando reducir así las complicaciones y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Sin embargo, estos medicamentos presentan una serie de limitaciones como son su falta de eficacia en un tercio de los pacientes, o la pérdida progresiva de la misma hasta en el 50% de los casos, y que precisan una vía de administración oral o subcutánea.

La etiopatogenia de la EC se basa en una compleja interacción de múltiples factores genéticos, ambientales, del microbioma y la respuesta inmune de cada paciente. Los avances en el conocimiento de este último aspecto han llevado al desarrollo de nuevas moléculas dirigidas frente a nuevas dianas específicas, algunas de pequeño tamaño, lo que permite su administración oral. Aunque los resultados iniciales de la eficacia de estos nuevos tratamientos son prometedores, son necesarios más estudios y un mayor conocimiento de la eficacia y seguridad a largo plazo para poder posicionarlos en el futuro.

Introducción

A día de hoy, no se dispone del medicamento ideal determinado por las características clásicas de: eficacia, seguridad, selectividad, reversibilidad del efecto, ausencia de interacciones medicamentosas, carecer de tolerancia y dependencia, bajo precio y además comodidad de la vía de administración.

A pesar de que la terapéutica en la enfermedad de Crohn (EC) está evolucionando con cierta rapidez y además, como veremos, se han abierto nuevas rutas terapéuticas, incluyendo el desarrollo de medicamentos que apuntan a las posibles dianas

genéticas específicas, la realidad actual es que los agentes biológicos disponibles, que suponen el tratamiento más avanzado para la EC, son fármacos que tienen el inconveniente adicional de su administración por vía parenteral, que conlleva un incremento del costo y donde además la capacidad de las camas del hospital de día es limitada y a veces casi insuficiente ante la creciente demanda. El uso de nuevos medicamentos orales podría aumentar esta capacidad y reducir costos derivados de su infusión periódica.

Así pues, en la actualidad existe una importante necesidad clínica todavía no satisfecha que es la llegada de nuevos medicamentos que puedan ser administrados por vía oral, la más accesible, barata y cómoda para el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

La EC es una enfermedad crónica y progresiva, de etiología multifactorial pobremente conocida y por ende sin tratamiento curativo, con curso evolutivo hacia el desarrollo de complicaciones potencialmente graves¹ que afecta de manera significativa a todos los aspectos de la vida de los pacientes.

Por todo lo expuesto, encontramos que los pacientes más graves con EC van a recibir distintos tratamientos a lo largo de su curso evolutivo y alrededor de un 25% de ellos van a precisar cirugía. En las dos últimas décadas, el tratamiento de la EC moderada-grave descansó en los agentes biológicos anti-TNF. Agentes que supusieron un muy importante cambio en el control de la EC, logrando modificar de una forma muy significativa la historia natural de la enfermedad². Pero no podemos olvidar algunas situaciones adversas como la existencia de pacientes no respondedores, la pérdida de respuesta, así como diversas reacciones adversas, algunas de ellas potencialmente serias, que obligan a buscar otros caminos.

En esta intensa búsqueda para el desarrollo de nuevos medicamentos de posible mayor eficacia, vamos a encontrarnos con nuevos posicionamientos estratégicos para el tratamiento de la EC, pasando del objetivo del control de los síntomas a plantearse nuevos objetivos más profundos y concretos como es la curación mucosa y la prevención del daño progresivo del intestino y la consecuente aparición de complicaciones en el curso evolutivo de esta enfermedad.

Este nuevo concepto, junto con la mayor cantidad de posibles líneas de tratamiento, va a suponer un desafío añadido para el clínico, el elegir el mejor tratamiento para cada paciente en particular, así como otras dilucidaciones: empleo de terapia

única o combinada, cómo y cuándo introducir los cambios, determinación de la necesidad en todos los casos de realizar una profilaxis de tuberculosis latente.

En definitiva, podemos estar ante el comienzo de una nueva y emocionante era en la que las posibles opciones terapéuticas que estén a disposición de los médicos permitan tratar la EC de una forma más individualizada.

En este capítulo, nos propusimos dar una visión general de cómo está la situación, a día de hoy, de los distintos ensayos clínicos de los nuevos fármacos de administración por vía oral y cuál es su fase de desarrollo, revisando la información ya existente en cuanto a los mecanismos de acción, eficacia y seguridad de las innovaciones terapéuticas, cuál es su situación y posicionamiento, así como especulamos con el uso futuro de los nuevos fármacos en desarrollo, de administración oral y cuál va a ser su futura función en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Nuevas moléculas orales

La etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es desconocida. Actualmente se considera una enfermedad poligénica de origen multifactorial donde participan, en una compleja interacción:

- · Factores genéticos individuales.
- Factores ambientales
- · Microbioma intestinal.
- Respuesta inmune.

El aspecto clave es la presencia de una respuesta inmune inadecuada frente a la flora comensal, en individuos genéticamente predispuestos, con una combinación de factores ambientales y de microbioma particulares.

Sobre algunos de estos factores, o bien no podemos actuar para prevenir o curar la enfermedad (genes, algunos aspectos ambientales, edad, sexo) o bien no sabemos cómo modificarlos a nuestro favor (microbioma, dieta); y es el aspecto inmunitario donde más se han centrado los esfuerzos de desarrollo terapéutico.

En relación a la respuesta inmune, la EC se considera, de manera clásica, una enfermedad en la que predomina una respuesta mediada a través de los linfocitos Th1 y Th17, mientras que la colitis ulcerosa (CU) se asociaba a una respuesta anómala predominante Th2². Sin embargo, este abordaje relativamente simplista ha cambiado radicalmente en los últimos años, con el descubrimiento de numerosas vías inmunológicas nuevas.

La activación de linfocitos que se produce en las primeras fases de la enfermedad condiciona una producción incrementada de IL-17, interferón- γ y especialmente TNF- α , siendo esta última la molécula hacia donde se han dirigido las principales líneas terapéuticas en las dos décadas previas. El desarrollo de los fármacos anti-TNF y su posterior introducción en la práctica clínica (infliximab, adalimumab, certolizumab, golimumab) supuso una revolución en el tratamiento de la Ell, con elevado nivel de eficacia, aunque con una serie de limitaciones³: no funcionan en un tercio de los pacientes (fallo primario), precisan la vía intravenosa o subcutánea, incrementan el riesgo de infecciones, pueden interaccionar con otros medicamentos y especialmente son inmunogénicos, con riesgo de reacciones alérgicas y pérdidas secundarias de respuesta hasta en la mitad de los casos^{4,5}. Las siguientes moléculas introducidas en el tratamiento de la EC, con mecanismos de actuación diferentes a anti-TNF (vedolizumab, ustekinumab), de forma general tampoco escapan de esta serie de limitaciones^{6,7}.

Por todo esto, ha sido necesario la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas y, por tanto, de nuevos tratamientos para la Ell. En este sentido, los avances en el conocimiento de la patogénesis de la Ell, y sobre todo de la respuesta inmune, han abierto puertas al desarrollo de nuevas moléculas; algunas ya introducidas en la práctica clínica, y comentadas en capítulos anteriores de este libro, y otras en fases muy iniciales de utilización o aún en desarrollo.

Existen numerosas vías inmunológicas diferentes al TNF- α descubiertas en los últimos años⁸ como son el eje IL-12/IL-23, el eje IL-6, inhibición de las Janus cinasas, el factor de crecimiento transformante β 1, regulación de la adhesión y migración leucocitaria o terapias celulares (Tabla 6.I). Este mejor conocimiento de la respuesta inmune permite la investigación de innovadoras líneas de tratamiento, que llevan al desarrollo de nuevas moléculas tanto parenterales como orales; muchas de ellas con estudios en fase II y III, que se resumen en la Tabla 6.II.

Tabla 6.1. Principales vías y mecanis moléculas en la EII	mos de acción de las nuevas
Dirigidos frente a vías inflamatorias alternativas	Eje IL-12/IL-23 (o IL6) Inhibidores de las Janus cinasas
Moduladores de señalas antinflamatorias	• Vía factor de crecimiento transformante $\beta1$ (TGF- $\beta1$)
Dirigidos frente a la adhesión y migración de leucocitos en la mucosa intestinal inflamada	 Bloqueo de la integrina α4β7 Ligándose a moléculas alternativas de adhesión a la mucosa como MaDCAM1 o VCAM-1
Fármacos que reducen linfocitos circulantes secuestrándolos en órganos linfoides secundarios	Moduladores de los receptores de la esfingosina-1 fosfato
Terapias celulares	Células totipotenciales mesenquimales Células T modificadas genéticamente
Células T reguladoras	

Gran parte de estos nuevos tratamientos, presentan resultados muy prometedores –con elevados porcentajes de inducción de respuesta y remisión, y mantenimiento de la misma, con buenos niveles de seguridad–, y es probable que lleguen a convertirse en la primera línea de tratamiento biológico en el futuro⁹. No obstante, si en la actualidad no disponemos de estudios comparativos directos entre la eficacia de los fármacos biológicos comercializados, un escenario con mayor número de moléculas va a hacer todavía menos probable esta comparativa. Serán así otros factores, como la seguridad o el precio, los que influyan en el orden de las líneas de tratamiento. Y es en este sentido, donde la posología y la vía de administración presentarán cada vez un papel más importante.

Hasta hoy en día, todos los fármacos biológicos se administran de forma intravenosa o subcutánea, con intervalos desde 1 a 12 semanas, con las molestias e incomodidad asociadas o la necesidad de acudir al hospital para su administración. La vía oral se presenta así como una muy buena alternativa para los pacientes, favorece la adherencia a los tratamientos, facilita su transporte y conservación, y al tratarse de moléculas en general más pequeñas teóricamente podrían ser menos inmunogénicas e incluso abaratar los costes de su producción.

Tabla 6.II. Nuevas moléculas, mecanismos de acción y vía de administración para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal. Adaptado de Catalan-Serra y Brenna⁸

Medicamento	Vía inmunológica/ mecanismo de acción	Vía de administración	
Briakinumab	IL-21, IL-23	Intravenosa	
Brazikumab	IL-21, IL-23	Intravenosa, subcutánea	
Risankizumab	IL-21, IL-23	Intravenosa, subcutánea	
Tocilizumab	IL-6	Intravenosa	
PF-04236921	IL-6	Subcutánea	
Tofacitinib	Inhibidor selectivo JAK 1, JAK 3	Oral	
Filgotinib	Inhibidor selectivo JAK 1	Oral	
Upadacitinib	Inhibidor selectivo JAK 1	Oral	
Laquinimod	Th1/Th17	Oral	
Morgensen	Transforming growth factor β1	Oral	
Alicaforsen	ICAM-1	Intravenosa	
Abrilumab	MAdCAM-1	Subcutánea	
PF-00547659	MAdCAM-1	Subcutánea	
Etrolizumab	MAdCAM-1	Subcutánea	
AMJ300	MAdCAM-1, VCAM-1	Oral	
Ozanimod	Agonista receptor S1P	Oral	
Etrasimod	Agonista receptor S1P	Oral	
Amiselimod	Agonista receptor S1P	Oral	
Fingolimod	Agonista receptor S1P	Oral	
Cobitolimod	Agonista Toll-like receptor 9	Tópica (colitis ulcerosa)	

A continuación, se revisan las nuevas moléculas orales involucradas en el tratamiento de la enfermedad de Crohn.

Inhibidores de las Janus cinasas

La inmunidad innata induce una respuesta inflamatoria, mientras que el sistema inmune adaptativo tiene un papel central en la progresión de los eventos

inflamatorios crónicos que suceden en la EII¹⁰. La diferenciación de las células T CD4 *naïve* en las diferentes líneas de células T efectoras (Th1, Th2, Th9, Th17 o células T reguladoras), claves en la perpetuación de la inflamación, es un proceso que se puede modular o incluso detener con ciertas condiciones, como por ejemplo con el uso de inhibidores de las Janus cinasas (JAK).

Las JAK son una familia de 4 tirosín cinasas intracelulares (JAK 1, JAK 3, JAK 3 y TYK2); su activación mediada por la acción de diversas citocinas conduce a la puesta en marcha de factores de transcripción (proteínas STAT) y a expresión de diversos genes, que están involucrados en la patofisiología de muchas enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide, psoriasis o la enfermedad de Crohn. La inhibición de las JAK bloquearía los efectos de un elevado número de citocinas proinflamatorias (IL-2, IL-3, IL-5, IL-6, IL-12, IL-15, IL-21 e interferón-γ)¹¹.

Tofacitinib

Tofacitinib es una pequeña molécula que inhibe selectivamente JAK 1 y JAK 3, con administración vía oral. Sus primeros estudios se realizaron en CU; inicialmente mediante un ensayo clínico en fase II, que incluía 194 pacientes con CU activa, demostró que tofacitinib a la dosis de 15 mg dos veces al día producía una respuesta clínica estadísticamente significativa comparado frente a placebo a la semana 8, así como inducía la remisión y la respuesta endoscópica¹². El subsiguiente ensayo clínico aleatorizado en fase III (OCTAVE) comparaba tofacitinib 10 mg (dos veces al día) frente a placebo para la inducción de la remisión en más de 1.000 pacientes con CU activa moderada-grave; la tasa de remisión clínica en la semana 8 era superior a placebo tanto en pacientes naïve a anti-TNF (18,5% frente a 8,2%, p = 0,0007) como en pacientes con fallo previo (16,6% frente a 3,6%, p < 0,001). En la fase de mantenimiento, la remisión se mantenía a las 52 semanas tanto con la dosis de 5 mg (34,3%) como con 10 mg (40,6%) frente al 11,1% del placebo (p < 0,001 en ambos grupos). No se registraron más infecciones en los pacientes tratados con este fármaco, aunque sí un incremento en los niveles de lípidos¹³.

En contraste con la colitis ulcerosa, los resultados obtenidos por tofacitinib en la enfermedad de Crohn no han sido tan satisfactorios. En un primer ensayo en fase II, 139 pacientes con EC activa moderada-grave fueron aleatorizados a recibir este tratamiento (dosis de 1, 5 y 15 mg, dos veces al día) o placebo¹⁴. No se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que alcanzó respuesta o remisión en la semana 4; sin embargo, la corta duración de tratamiento para valorar la respuesta, así como la elevada tasa de respuesta a placebo (47%) y las reducciones significativas de calprotectina fecal o proteína C reactiva, sugerían la realización de nuevos estudios.

Se realizaron así dos ensayos clínicos fase IIb, aleatorizados, sobre 280 pacientes con EC activa moderada-grave¹⁵ en los cuales no se identificaron diferencias en la tasa de remisión en la semana 8 (dosis de 5 y 10 mg) comparado con placebo (43,5%; 43% y 36,7% respectivamente). En este trabajo se incluyeron 180 pacientes en una fase de mantenimiento a 26 semanas, sin identificar tampoco diferencias entre fármaco y placebo.

Con estos resultados, no se pudo demostrar que tofacitinib fuese eficaz en el tratamiento de la EC, por lo que hasta la fecha no se han realizado nuevos estudios.

Filgotinib

Filgotinib también es una molécula de pequeño tamaño, lo que permite su uso en dosis única diaria y por vía oral. Es un inhibidor selectivo de JAK 1 y ha sido estudiado en un ensayo clínico aleatorizado frente a placebo en fase II (estudio FITZROY), en el que se incluyeron 174 pacientes con EC activa moderada-grave 16 . La dosis de 200 mg presentaba una mayor tasa de remisión en la semana 10, (47% frente al 23% de placebo, p = 0,008). Posteriormente, los pacientes fueron asignados a recibir 10 semanas más filgotinib 200 mg, 100 mg o placebo, identificando un discreto aumento de los efectos adversos graves en el grupo del fármaco, pero que los autores consideraron «aceptable».

En la actualidad se están desarrollando varios ensayos clínicos en fase III con filgotinib tanto para la EC como para CU.

Upadacitinib

Upadacitinib es un inhibidor selectivo de JAK 1, de administración oral. Los resultados del ensayo en fase II CELEST, presentados en forma de comunicación al congreso de la American Gastroenterology Association en 2017¹⁷, sobre 220 pacientes con EC activa moderada-grave son prometedores. Se compararon diversas

dosis en toma única (24 mg) o divididas en dos tomas al día (3, 6, 12 y 24 mg); y las tasas de respuesta endoscópica fueron significativamente superiores a placebo para todas las dosis de 6 mg o más, sin especiales diferencias en cuanto a seguridad. Los resultados de la fase de extensión de este estudio para valorar su eficacia en el mantenimiento a las 52 semanas (en pacientes que habían respondido previamente en la semana 16) se presentaron como comunicación al mismo congreso en su edición de 2018; más de la mitad de los pacientes mantenía la remisión clínica, existiendo una mejor respuesta con las dosis más altas de medicación (hasta el 73% con la dosis de 24 mg)¹⁸.

Actualmente, está pendiente la publicación de los resultados definitivos de este ensayo y del ensayo en fase III que se está desarrollando en este momento.

Moduladores de señales antinflamatorias

Ciñéndonos a la vía de administración oral, actualmente hay dos moléculas basadas en este mecanismo de acción que se han estudiado en la EC.

Eje Th1/Th17: laquinimod

Laquinimod es una molécula con propiedades antinflamatorias, que ha sido probada en la esclerosis múltiple, lupus o nefritis. Su mecanismo exacto de acción se desconoce; se sabe que suprime la respuesta Th1 y Th17 y, por tanto, inhibe la producción de TNF- α , IL-10 e IL-4. También intensifica la respuesta Th2, con producción de factor de crecimiento transformante β 1 (*transforming growth factor* β 1, TGF- β 1), IL-10 e IL-4. Se especula que moviliza la activación de células T reguladoras y que puede inhibir la migración de leucocitos¹⁹.

En la enfermedad de Crohn, ha sido estudiado en un ensayo clínico en fase II en 180 pacientes con enfermedad activa. Los pacientes que recibieron laquinimod oral presentaron una mejoría clínica significativa frente a placebo, con buena tolerancia y reducción de calprotectina, alcanzando la remisión en la semana 8 el 48% del grupo de 0,5 mg y el 26,7% del grupo de 1 mg, frente al 15,9%²⁰.

La tasa de efectos adversos entre los diferentes grupos fue similar, y a la dosis de 0,5 mg incluso sin la elevación de enzimas hepáticas descrita en el uso de laquinimod en otras enfermedades.

La información disponible en la actualidad es que está previsto realizar un estudio en fase III con dos dosis (0,25 y 0,5 mg al día) para la inducción y mantenimiento de la remisión en la EC; pero todavía no está en marcha.

Vía TGF-β1: morgensen

El factor de crecimiento transformante β 1 (TGF- β 1) es una citocina multifunción, producida por muchos tipos de células inflamatorias, que actúa reduciendo la intensidad de la respuesta inmune en el intestino mediante la supresión de la activación de macrófagos o células T o estimulando la diferenciación de células T reguladoras. SMAD7 es un regulador intracelular negativo de TGF- β 1. Se ha demostrado que los pacientes con EC presentan una actividad reducida de la acción antinflamatoria de TGF- β 1 debido a niveles aumentados de SMAD7 (producidos por una reducción en su degradación)²¹.

Morgensen es un oligonucleótido antisentido dirigido frente al ARN de SMAD7, facilitando su degradación y por tanto aumentado el efecto antinflamatorio de TGF- β 1. Su efecto sobre la mucosa del colon se considera local, y se administra por vía oral en comprimidos de liberación pH-dependiente; por tanto, parecen una buena alternativa para el tratamiento de la EC de localización ileocólica. Se estudió inicialmente en un ensayo aleatorizado en fase II, donde alcanzó la remisión clínica el 55% de los pacientes con dosis de 40 mg y el 65% con dosis de 160 mg, frente al 10% del grupo placebo (p < 0,001) en un periodo de tiempo tan corto como dos semanas²².

La tasa de efectos adversos fue similar en los tres grupos. La principal laguna metodológica de este estudio era la ausencia de una evaluación endoscópica, que deberá ser incluida en las siguientes investigaciones.

Otro de los efectos de TGF- β 1 es su capacidad profibrótica, que facilita la curación mucosa, pero también induce la formación de colágeno, lo que podría llevar teóricamente a un aumento del riesgo de estenosis. Este aspecto ha sido específicamente valorado en un pequeño ensayo abierto²³ sin encontrar una asociación a los 6 meses de recibir morgensen, aunque se precisan estudios a más largo plazo.

También se pusieron en marcha dos estudios en fase III para la inducción y mantenimiento de la remisión en EC (REVOLVE y SUSTAIN), pero que han sido prematuramente detenidos por falta de eficacia.

Moduladores de la migración y adhesión leucocitaria

El bloqueo de la adhesión de linfocitos al endotelio disminuye la respuesta inmunológica inapropiada en la Ell, deteniendo el reclutamiento de células T y su retención en la mucosa inflamada. Las integrinas son unas proteínas que median la adhesión celular; los linfocitos T activados que migran al intestino expresan la integrina $\alpha 4\beta 7^{24}$ y se unen al intestino mediante la molécula de adhesión a la mucosa MadCAM-1. Una molécula dirigida selectivamente frente a la integrina $\alpha 4\beta 7$ de los linfocitos T mediante la inhibición de su unión a MAdCAM-1 impediría el paso del linfocito a los tejidos, evitando su acumulación en la mucosa intestinal y, por tanto, reduciendo la inflamación, evitando los efectos sistémicos de la inmunosupresión.

Vía MadCAM-1 y VCAM1: AJM300

La mayoría de las moléculas estudiadas en la EII y basadas en este mecanismo de acción (natalizumab, vedolizumab, etrolizumab) se administran por vía intravenosa o subcutánea. AJM300 es una antintegrina que se administra vía oral. Ha sido estudiada en enfermos de CU moderada activa sin respuesta o intolerancia a esteroides o mesalazina. En este ensayo en fase IIa, sobre 102 pacientes, en 8 semanas presentó tasas de respuesta (62,5% frente a 25,5%; p < 0,001), remisión (23,5% frente a 3,9%; p = 0,001) y curación mucosa (58,8% frente a 29,4%; p = 0,001) significativamente superiores a placebo. No se registraron efectos secundarios graves incluyendo leucoencefalopatía multifocal progresiva 25 .

En relación a la EC, los únicos datos disponibles provienen de un ensayo doble ciego presentado en forma de comunicación en el congreso de la AGA en 2009²⁶; se aleatorizaron 71 pacientes a recibir 40, 120 o 240 mg de este fármaco o placebo durante 8 semanas; solo las dosis más altas indujeron respuesta en pacientes con CDAI basal > 200.

Reducción de linfocitos circulantes. Vía esfingosina-1-fostato (S1P)

Otra posible vía para reducir la inflamación de la mucosa intestinal es reducir la circulación de linfocitos secuestrándolos en órganos linfoides secundarios. El receptor 1 de la esfingosina-1-fostato (sphingosin-1-phosphate, S1P) promueve la salida de linfocitos desde los órganos linfáticos a la sangre; la internalización y

degradación de este receptor, que se puede lograr con agonistas específicos, impide la migración de los linfocitos desde los órganos linfáticos secundarios, con lo que se reducirá la carga de linfocitos circulantes en la sangre y, por tanto, en la mucosa intestinal²⁷

Ozanimod

Ozanimod es un agonista del receptor 1 de S1P, que se puede administrar por vía oral. Ha sido estudiado en la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico y en la EII.

El ensayo en fase II TOUCHSTONE valoró la eficacia de ozanimod 0,5 y 1 mg/día frente al placebo en 197 pacientes con CU activa moderada-grave. Tras 8 semanas se indujo la remisión en el 16% de los tratados con el fármaco con la dosis de 1 mg frente al 6% del placebo (p = 0,048). En el grupo de 0,5 mg la tasa de remisión también fue del 14%, pero en este caso no alcanzó significación estadística²⁸. La tasa de efectos secundarios fue similar en ambos grupos, pero debido al efecto reductor de linfocitos circulantes se objetivó leucopenia en la mitad de los pacientes tratados con la dosis más alta, aunque sin un incremento del número de infecciones, por lo que este aspecto tendrá que evaluarse con precaución en el futuro.

Actualmente se están desarrollando ensayos clínicos con esta molécula en fase II para la enfermedad de Crohn y en fase III para la colitis ulcerosa.

Otras moléculas agonistas del receptor 1 de S1P sphingosine

Otras tres moléculas orales reductoras de linfocitos circulantes mediante el secuestro de los mismos en órganos linfáticos secundarios (etrosimod, amiselimod y fingolimod) están iniciando diferentes ensayos en fase II para el tratamiento de la EII, sin datos disponibles hasta la fecha.

Algunas consideraciones adicionales

No cabe duda de que el desarrollo de nuevas moléculas orales para el tratamiento de la EC es una gran esperanza. Sin embargo, en esta revisión se pone de manifiesto que los datos sobre su eficacia, aunque muy prometedores, se basan la mayoría en ensayos clínicos en fase II y precisan todavía muchos más estudios (fase III y de práctica clínica) para poder evaluarse con profundidad y saber dónde, cómo y cuándo utilizarlas.

Es importante tener en cuenta que, aunque los avances en el conocimiento de la respuesta inmune son enormes, todavía existen muchos otros mecanismos implicados en la etiopatogenia de la EII que no sabemos qué función desempeñan o simplemente que ni siquiera conocemos. Así, aunque dispongamos de un medicamento contra una diana muy específica, este puede no interaccionar como pensamos. Sirvan de ejemplo los datos presentados con el inhibidor de las JAK cinasas tofacitinib, que a pesar de obtener unos muy buenos resultados para el tratamiento de la colitis ulcerosa, en la enfermedad de Crohn no ha podido demostrar ser superior a placebo 12-15.

Esta situación paradójica no es novedosa; valorando de forma global el tratamiento de la EII (ya sin centrarnos en terapias únicamente orales) se ha descrito falta de respuesta a diversas nuevas moléculas, ya probadas con éxito en otras enfermedades de naturaleza inmunitaria, con mecanismos de acción teóricamente muy selectivos y con un gran potencial terapéutico. Es el caso del anticuerpo monoclonal anti-IL-13 tralokinumab²⁹, del anticuerpo antinterferón-γ fontolizumab³⁰, o del inhibidor selectivo de IL-17B secukinumab³¹; este último no solo mostró ausencia de respuesta, sino incluso un empeoramiento clínico significativo.

Otro aspecto clave cuando se analizan moléculas en desarrollo es la seguridad, muy especialmente a largo plazo ya en la fase de práctica clínica. Los datos disponibles hasta ahora de los tratamientos orales, en los diferentes ensayos clínicos, parecen muy favorables con un buen perfil de seguridad y escasos efectos adversos, aunque todavía con ciertas dudas sobre el riesgo de desarrollo de estenosis fibrosas con morgensen, o la repercusión clínica de la leucopenia asociada a ozanimod.

No hay que olvidar que los pacientes incluidos en los ensayos clínicos están seleccionados según unos criterios de inclusión muy estrictos, a los cuales no se ciñen gran parte de los pacientes que después se van a tratar en la práctica clínica. Es clave el papel de los registros de efectos adversos; recordemos, por ejemplo, que el primer fármaco antintegrina utilizado en la EC fue el natalizumab, pero se desaconsejó su uso por el riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) al inhibir la migración de linfocitos a través de la barrera hematoencefálica³². Sin embargo, otros moduladores de la migración y adhesión leucocitaria como vedo-lizumab, no han presentado casos de LMP debido a que su mecanismo de acción más selectivo permite el paso de los leucocitos al sistema nervioso central³³.

Otra alternativa diferente a las vías de administración intravenosa o subcutánea, es la administración tópica (rectal). Aunque se escape del objetivo concreto de esta revisión, una de las vías de desarrollo de nuevas moléculas, son las potenciales dianas con acción directa sobre la mucosa inflamada, de modo similar a como actúan los aminosalicilatos en la colitis ulcerosa³⁴. Cobitolimod es un agonista del receptor de tipo toll (toll like receptor, TLR)³⁵ que ha sido estudiado en la CU. Los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) son unos receptores presentes en las células que participan en el sistema inmunitario innato permitiendo diferenciar antígenos propios de externos³⁶. Los PRR se clasifican en cuatro familias; una de ellas son los TLR, cuya función es reconocer patrones moleculares asociados a patógenos que estimulen la activación de vías productoras de citocinas pro- y antinflamatorias, y entre ellos el TLR-9 es una posible diana terapéutica para el tratamiento de la CU. Cobitolimod activa el TLR-9 en linfocitos B, linfocitos T y células presentadoras de antígeno, induciendo una producción de citocinas antinflamatorias (IL-10, interferón tipo I). Ha sido estudiado en el ensayo clínico fase III COLLECT, doble ciego y aleatorizado, sobre 131 pacientes con CU moderada-grave, que recibían el tratamiento (dos dosis de 30 mg o placebo, administradas en la semana 0 y 4) de forma tópica durante una endoscopia, mediante un catéter de tipo espray, directamente sobre la mucosa inflamada.

Aunque no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la tasa de remisión en la semana 12, la proporción de pacientes que alcanzó la llamada remisión sintomática (definida como menos de 35 deposiciones a la semana y ausencia de sangre en las heces) fue del 32,1% en el grupo del fármaco, frente al 14% de placebo (p = 0,02); también se encontraron diferencias significativas en relación a la curación mucosa (p = 0,09) y mejoría histológica (p = 0,0073). El perfil de seguridad fue similar en ambos grupos. Un posterior análisis *post hoc* valoró la remisión sintomática (definida como menos de 4 deposiciones al día y ausencia de sangre en las heces) basada en los síntomas recogidos por 104 pacientes en un diario electrónico³⁷. La tasa de remisión se alcanzó a las 4 semanas en el 17,1% de los pacientes tratados con cobitolimod frente al 5,9% de placebo (p = 0,13), a 8 semanas 35,7% frente al 17,6% (p = 0,07) y a 2 semanas 38,6% frente al 17,6% (p = 0,04), demostrando así su eficacia clínica. Además, analizando por subgrupos, la tasa de respuesta era mayor en pacientes con CU moderada que con CU grave.

Conclusiones

Los avances en el conocimiento de la etiopatogenia de la EC han permitido el desarrollo de nuevos tratamientos, que pueden suplir en el futuro las limitaciones de los actuales fármacos biológicos disponibles. Uno de los aspectos más prometedores es la posibilidad de su administración vía oral, gracias al diseño de moléculas de pequeño tamaño, específicamente dirigidas frente a dianas inmunológicas muy concretas.

La evidencia disponible hasta ahora sobre la eficacia de estas nuevas terapias orales es esperanzadora, pero insuficiente, y se necesitan nuevos ensayos para evaluar mejor su rendimiento en mayor número de pacientes, con pacientes de diferentes fenotipos y en estudios a largo plazo, así como muy especialmente conocer su perfil de seguridad.

La disponibilidad de nuevos tratamientos, además de ser una buena noticia, abre la puerta a una serie de cuestiones que se deberán contestar en el futuro para establecer de forma adecuada su prioridad dentro de los algoritmos terapéuticos. Así, por ejemplo, sería idóneo disponer de marcadores predictivos de respuesta de cada uno de los fármacos, o cuál es la vía inmunológica preferente para escoger el más específico para cada paciente. Habrá que proponer la realización de ensayos que comparen directamente estas nuevas moléculas entre sí y con los actuales biológicos. También será importante saber si se podrán combinar fármacos con diferentes mecanismos de acción sin un aumento significativo de los riesgos. La cronicidad de la EC y el cambio de la historia natural de la enfermedad con los actuales tratamientos lleva a que cada vez la edad de los pacientes sea mayor, con mayor riesgo de comorbilidad y efectos secundarios o interacciones medicamentosas; será clave valorar este aspecto tanto expandiendo los criterios de inclusión en los ensayos clínicos como datos provenientes de la práctica clínica.

Y todo ello sin olvidar los factores farmacoeconómicos; desafortunadamente puede suceder que sea el precio de estos fármacos y la capacidad o disponibilidad de los diferentes servicios sanitarios el principal factor que regule su uso futuro.

Bibliografía

- Pariente B, Cosnes J, Danese S, Sandborn WJ, Lewin M, Fletcher JG, et al. Development of the Crohn's disease digestive damage score, the Lémann score. Inflamm Bowel Dis. 2011 Jun; 17(6): 1415-22.
- 2. Vermeire S, van Assche G, Rutgeerts P. Review article: Altering the natural history of Crohn's disease evidence for and against current therapies. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Jan 1; 25(1): 3-12.
- Ahluwalia B, Moraes L, Magnusson MK, Öhman L. Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies. Scand J Gastroenterol. 2018 Apr; 53(4): 379-89.
- 4. Cohen BL, Sachar DB. Update on anti-tumor necrosis factor agents and other new drugs for inflammatory bowel disease. *BMJ.* 2017 Jun 19; 357: j2505.
- 5. Ben-Horin S, Chowers Y. Review article: loss of response to anti-TNF treatments in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011 May; 33(9): 987-95.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Rutgeerts P, Hanauer S, Colombel JF, Sands BE, Lukas M, GEMINI 2 Study Group, et al. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med. 2013 Aug 22; 369(8): 711-21.
- Feagan BG, Sandborn WJ, Gasink C, Jacobstein D, Lang Y, Rutgeerts P, IM-UNITI Study Group, et al. Ustekinumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. N Engl J Med. 2016 Nov 17; 375(20): 1946-60.
- 8. Catalan-Serra I, Brenna Ø. Immunotherapy in inflammatory bowel disease: Novel and emerging treatments. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Apr 6: 1-15.
- 9. Katsanos KH, Papamichael K, Feuerstein JD, Christodoulou DK, Cheifetz AS. Biological therapies in inflammatory bowel disease: Beyond anti-TNF therapies. *Clin Immunol.* 2018 Mar 12. pii: S1521-6616(17)30901-4.
- 10. Xavier RJ, Podolsky DK. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2007 Jul 26; 448(7152): 427-34.
- 11. Babon JJ, Lucet IS, Murphy JM, Nicola NA, Varghese LN. The molecular regulation of Janus kinase (JAK) activation. *Biochem J.* 2014 Aug 15; 462(1): 1-13.
- 12. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2012 Aug 16; 367(7): 616-24.
- 13. Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as Induction and Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2017 May 4; 376(18): 1723-36.
- 14. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Wang W, Niezychowski W; Study A3921043 Investigators. A phase 2 study of tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014 Sep; 12(9): 1485-93.

- Panés J, Sandborn WJ, Schreiber S, Sands BE, Vermeire S, D'Haens G, et al Tofacitinib for induction and maintenance therapy of Crohn's disease: results of two phase IIb randomised placebo-controlled trials. Gut. 2017 Jun; 66(6): 1049-59.
- Vermeire S, Schreiber S, Petryka R, Kuehbacher T, Hebuterne X, Roblin X, et al. Clinical remission in patients with moderate-to-severe Crohn's disease treated with filgotinib (the FITZROY study): results from a phase 2, double-blind, randomised, placebocontrolled trial. *Lancet*. 2017 Jan 21; 389(10066): 266-75.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Panes J, D'Haens GR, Colombel JF, et al. Safety and efficacy
 of ABT-494 (Upadacitinib), an oral JAK1 Inhibitor, as induction therapy in patients
 with Crohn's disease: results from CELEST. *Gastroenterology*. 2017; 152(5) Suppl.1:
 S1308-S1309.
- Panes J, Sandborn WJ, Loftus EV, Van Assche GA, Ghosh S, Zhou Q, et al. Efficacy and safety of upadacitinib maintenance treatment for moderate to severe Crohn's disease: results from the CELEST study. Gastroenterology. 2018; 154(6) (Suppl. 1): S5178-S5179.
- 19. Brück W, Wegner C. Insight into the mechanism of laquinimod action. *J Neurol Sci.* 2011 Jul 15; 306(1-2): 173-9.
- D'Haens G, Sandborn WJ, Colombel JF, Rutgeerts P, Brown K, Barkay H, et al. A phase II study of laquinimod in Crohn's disease. Gut. 2015 Aug; 64(8): 1227-35.
- 21. Sedda S, Marafini I, Dinallo V, Di Fusco D, Monteleone G. The TGF-β/Smad System in IBD Pathogenesis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015 Dec; 21(12): 2921-5.
- 22. Monteleone G, Neurath MF, Ardizzone S, Di Sabatino A, Fantini MC, Castiglione F, et al. Mongersen, an oral SMAD7 antisense oligonucleotide, and Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2015 Mar 19; 372(12): 1104-13.
- 23. Zorzi F, Calabrese E, Monteleone I, Fantini M, Onali S, Biancone L, et al. A phase 1 open-label trial shows that smad7 antisense oligonucleotide (GED0301) does not increase the risk of small bowel strictures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Nov; 36(9): 850-7.
- 24. Briskin M, Winsor-Hines D, Shyjan A, Cochran N, Bloom S, Wilson J, et al. Human mucosal addressin cell adhesion molecule-1 is preferentially expressed in intestinal tract and associated lymphoid tissue. *Am J Pathol.* 1997 Jul; 151(1): 97-110.
- 25. Yoshimura N, Watanabe M, Motoya S, Tominaga K, Matsuoka K, Iwakiri R, et al. Safety and Efficacy of AJM300, an Oral Antagonist of α 4 Integrin, in Induction Therapy for Patients With Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2015 Dec; 149(7): 1775-83.e2.
- Takazoe M, Watanabe M, Kawaguchi T, Matsumoto T, Oshitani N, Hiwaatshi N, et al. S1066 Oral alpha-4 Integrin inhibitor (AJM300) in patients with active Crohn's disease. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Gastroenterology*. 2009; 136(5): A181.

- 27. Mandala S, Hajdu R, Bergstrom J, Quackenbush E, Xie J, Milligan J, et al. Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science.* 2002 Apr 12; 296(5566): 346-9.
- Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, D'Haens G, Vermeire S, Hanauer SB, et al.
 Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis. N Engl J Med.

 2016 May 5; 374(18): 1754-62.
- 29. Danese S, Rudziński J, Brandt W, Dupas JL, Peyrin-Biroulet L, Bouhnik Y, et al. Tralokinumab for moderate-to-severe UC: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase Ila study. *Gut.* 2015 Feb; 64(2): 243-9.
- Reinisch W, de Villiers W, Bene L, Simon L, Rácz I, Katz S, Altorjay I, Feagan B, Riff D, Bernstein CN, Hommes D, Rutgeerts P, Cortot A, Gaspari M, Cheng M, Pearce T, Sands BE. Fontolizumab in moderate to severe Crohn's disease: a phase 2, randomized, double-blind, placebo-controlled, multiple-dose study. *Inflamm Bowel Dis.* 2010 Feb; 16(2): 233-42.
- Hueber W, Sands BE, Lewitzky S, Vandemeulebroecke M, Reinisch W, Higgins PD, et al. Secukinumab, a human anti-IL-17A monoclonal antibody, for moderate to severe Crohn's disease: unexpected results of a randomised, double-blind placebocontrolled trial. Gut. 2012 Dec; 61(12): 1693-700.
- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2012 May 17; 366(20): 1870-80.
- 33. Colombel JF, Sands BE, Rutgeerts P, Sandborn W, Danese S, D'Haens G, et al. The safety of vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut.* 2017 May; 66(5): 839-51.
- 34. Nikolaus S, Fölscn U, Schreiber S. Immunopharmacology of 5-aminosalicylic acid and of glucocorticoids in the therapy of inflammatory bowel disease. Hepatogastroenterology. 2000 Jan-Feb; 47(31): 71-82.
- Atreya R, Bloom S, Scaldaferri F, Gerardi V, Admyre C, Karlsson Å, et al. Clinical Effects of a Topically Applied Toll-like Receptor 9 Agonist in Active Moderate-to-Severe Ulcerative Colitis. J Crohns Colitis. 2016 Nov; 10(11): 1294-302.
- 36. Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. *Nat Immunol.* 2010 May; 11(5): 373-84.
- 37. Atreya R, Reinisch W, Peyrin-Biroulet L, Scaldaferri F, Admyre C, Knittel T, et al. Clinical efficacy of the Toll-like receptor 9 agonist cobitolimod using patient-reported-outcomes defined clinical endpoints in patients with ulcerative colitis. *Dig Liver Dis.* 2018 Oct; 50(10): 1019-29.



Índice analítico

Α	no neutralizante 120
abrilumab 27	permanente 120
absceso 2, 97	transitorio 120
aclaramiento 115, 126, 132, 138	antinflamatorio 51
adalimumab 2, 6, 7, 9, 12-15, 24, 77,	antintegrina 21
113, 119, 121-125, 129, 134,	anti- α 4 β 7 59
149	apoptosis 43
adenocarcinoma	artralgia 43, 48, 76, 78
anal 78	artritis 48
metastásico de intestino delgado	periférica 86
78	psoriásica 58, 60, 74
administración tópica 159	reumatoide 23, 152
albúmina 40, 114, 133, 135, 137	artropatía 48
aminosalicilatos 159	azatioprina 14, 51, 125, 128
amiselimod 157	
anemia 11	В
anemia 11 antibiótico 9, 97	B biomarcador 131, 133
antibiótico 9, 97	biomarcador 131, 133
antibiótico 9, 97 anticalcineurínico 42	biomarcador 131, 133
antibiótico 9, 97 anticalcineurínico 42 anticuerpo 116, 119	biomarcador 131, 133 de inflamación 16
antibiótico 9, 97 anticalcineurínico 42 anticuerpo 116, 119 anti-MAdCAM-1 27	biomarcador 131, 133 de inflamación 16
antibiótico 9, 97 anticalcineurínico 42 anticuerpo 116, 119 anti-MAdCAM-1 27 antinfliximab 99, 119	biomarcador 131, 133 de inflamación 16 C calidad de vida 12
antibiótico 9, 97 anticalcineurínico 42 anticuerpo 116, 119 anti-MAdCAM-1 27 antinfliximab 99, 119 antintegrina 22	biomarcador 131, 133 de inflamación 16 C calidad de vida 12 calprotectina fecal 16, 65
antibiótico 9, 97 anticalcineurínico 42 anticuerpo 116, 119 anti-MAdCAM-1 27 antinfliximab 99, 119 antintegrina 22 antinterferón-γ 158	biomarcador 131, 133 de inflamación 16 C calidad de vida 12 calprotectina fecal 16, 65 cáncer
antibiótico 9, 97 anticalcineurínico 42 anticuerpo 116, 119 anti-MAdCAM-1 27 antinfliximab 99, 119 antintegrina 22 antinterferón-γ 158 anti-TNF neutralizante 132, 139	biomarcador 131, 133 de inflamación 16 C calidad de vida 12 calprotectina fecal 16, 65 cáncer colorrectal 79
antibiótico 9, 97 anticalcineurínico 42 anticuerpo 116, 119 anti-MAdCAM-1 27 antinfliximab 99, 119 antintegrina 22 antinterferón-γ 158 anti-TNF neutralizante 132, 139 antiustekinumab 82	biomarcador 131, 133 de inflamación 16 C calidad de vida 12 calprotectina fecal 16, 65 cáncer colorrectal 79 de piel 24, 44
antibiótico 9, 97 anticalcineurínico 42 anticuerpo 116, 119 anti-MAdCAM-1 27 antinfliximab 99, 119 antintegrina 22 antinterferón-γ 158 anti-TNF neutralizante 132, 139 antiustekinumab 82 monoclonal 23, 51	biomarcador 131, 133 de inflamación 16 C calidad de vida 12 calprotectina fecal 16, 65 cáncer colorrectal 79 de piel 24, 44 de próstata 78
antibiótico 9, 97 anticalcineurínico 42 anticuerpo 116, 119 anti-MAdCAM-1 27 antinfliximab 99, 119 antintegrina 22 antinterferón-γ 158 anti-TNF neutralizante 132, 139 antiustekinumab 82 monoclonal 23, 51 IgG1 25	biomarcador 131, 133 de inflamación 16 C calidad de vida 12 calprotectina fecal 16, 65 cáncer colorrectal 79 de piel 24, 44 de próstata 78 genitourinario 44

células madre 96, 106 de tejido adiposo 97 mesenquimales 105 presentadoras de antígeno 159 T CD4 152	curación endoscópica 112 histológica 112, 138 mucosa 15, 30, 35, 82, 124, 133, 137, 138, 155, 159 curetaje 105
T reguladoras SMAD7 155	
certolizumab 3, 24, 119, 149	D
cicatrización mucosa 122, 124	dactilitis 86
ciclosporina 42	darvadstrocel 97, 105
ciprofloxacino 99	derivación fecal 100
cirugía 9, 15, 37, 45, 69, 83, 96, 100, 112	descompensación cardiaca 24
citocina 48, 58, 59, 114, 152, 159	diabetes 77
proinflamatoria 152	dianas genéticas 147
citometría de flujo 48	
clasificación de Rutgeerts 10	E
Clostridium difficile 44	ECCO 30, 33, 35, 49, 81
colágeno 155	ecoendoscopia 97
colectomía 126, 133	eje
colgajos de avance 100	IL-12/IL-23 149
colitis	embarazo 11, 48
aguda grave 122	encefalitis 44
extensa aguda grave 125	encefalopatía multifocal progresiva 25
ulcerosa 12, 112, 133, 157-159	enfermedad
colocación	autoinmune 11
de <i>plu</i> gs 100	desmielinizante 24, 77, 79
de sedales 100	inflamatoria 4
Consenso de Toronto 97	intestinal 12, 112
corticoesteroide 52	luminal 3, 4
corticoide 2, 9, 11, 12, 41, 51, 64	penetrante 5
cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) 116	perianal 8, 9, 15, 16, 31, 38, 47, 85 fistulizante 95, 112

ensayo CLASSIC I 6, 14 clínico CLASSIC II 7, 14 OCTAVE 152 DIAMOND 14 PHOFNIX-176 FFICADFC 12, 13 PHOFNIX-2 76 ENACT-124 de cambio de movilidad ENACT-224 homogénea (HMSA) 117 **ENCORE 24** por inmunoabsorción ligado a **ENTERPRISE 47** enzima (ELISA) 116, 127 **EXTEND 15** en fase sólida 116 FINVEDO 34 puente 117 FITZROY 153 tipo sándwich 117 GAIN 14 **TOUCHSTONE 157** GEMINI 38, 41, 137 entesitis 86 GEMINI I 22, 27, 37 epiescleritis 86 GEMINI II 22, 27, 29, 37, 41, 47, 103 esclerosis **GEMINI III 37** lateral amiotrófica 79 GEMINI-LTS 29, 30, 42, 43 múltiple 24, 154, 157 GETAID 32, 48, 74 esfingosina-1-fostato (S1P) 156 IM-UNITI 64, 78, 103 estenosis 2, 6, 155 POCFR 10 esteroide 15, 43, 45, 61, 156 PSUMMIT 86 estoma 96 PUCCINI 47 RAPIDA 12 estrategia **RFVOLVE 155** step-up 14 top-down 14 SONIC 14 estudio SUSTAIN 155 **ACCENT I 4, 124** TAILORIX 131 ACCENT II 4, 8, 99 TAXIT 131 **ADHERE 8** UNITI 81, 84, 136 ADMIRE-CD 105 UNITI-1 64, 85, 103 APPRECIA 10 UNITI-2 64, 85, 103 VERSIFY 31 CALM 15, 16 CERTIFI 103 etrolizumab 27, 156 etrosimod 157 CERTIFI-M 104 CHARM 7, 9, 14, 99 evento cardiovascular 77

F	Н
factor	hemoglobina basal baja 46
de crecimiento transformante eta 1	herpes zóster 77
149, 154, 155	hidrocortisona 127
predictor de respuesta 9	histoplasmosis diseminada 44, 78
fallo	
primario 87, 112, 114, 130, 133, 135,	1
149	ictericia neonatal 79
secundario 87, 112, 114, 128, 129,	ileocolonoscopia 83
130	índice
fármaco	de Harvey-Bradshaw 33
anti-TNF 1, 61, 99, 113, 115	de masa corporal 114
biológico 99	inducción 14, 16, 52, 112, 131-133,
biosimilar 2, 13	138
fatiga 43	infección 11, 22, 24, 44, 61, 157
fenotipo	del tracto respiratorio alto 43, 76
agresivo 70, 112, 133	leve 78
complicado 131	postquirúrgica 79
estenosante 84	inflamación 23
fiebre 43	infliximab 2, 4, 7, 9, 23, 62, 63, 74, 77,
filgotinib 153	81, 102, 106, 113, 119, 121-124,
fingolimod 157	126-129, 131, 134, 138, 149
fístula 2, 6, 8, 47	inhibidor
compleja 9	de las Janus cinasas 151
enterocutánea 5	inmunidad innata 23
perianal 5, 96	inmunocromatografía rápida 117
supurante 85	inmunodepresor 12
fistulotomía 100	inmunogenicidad 14, 40, 42, 111, 125,
fontolizumab 158	136
	inmunomodulador 15, 51, 61, 81, 114,
G	137
GETECCU 81	inmunosupresor 2, 9, 40, 64, 96, 97, 99,
golimumab 119, 149	127, 132
	tiopurínico 10

integrina 24, 25, 48	M
α 4 β 1 24, 25	MAdCAM1 24, 25, 43, 49, 156
$\alpha 4 \beta 7$ 24, 25, 51, 103, 137, 156	manifestaciones
αΕβ7 25	cutáneas paradójicas 48
β1 48	extraintestinales 10, 16, 47, 86
intensificación 51, 121, 127, 136, 138	articulares 10, 86
interferón-γ 149	cutáneas 10, 86
intolerancia 7	esqueléticas 10
	oculares 10
J	oculares 86
Janus cinasas 149, 158	vasculares 11
	mantenimiento 14, 16, 106, 132, 133,
L	137, 138
lactancia 11	meningitis por listeria 78
lámina propia 59	6-mercaptopurina 51
laquinimod 154	mesalazina 10, 156
leucoencefalopatía multifocal	metabolismo óseo 11
progresiva 24, 156, 158	metotrexato 51, 81, 99, 125, 128
leucopenia 157, 158	metronidazol 99
ligadura del trayecto fistuloso a nivel	mialgia 78
interesfinteriano (LIFT) 100	microbiota intestinal 23
linfocitos T 156	microendoscopia confocal 38
CD4+ 25	mieloma múltiple 78
helper Th1 23, 149	modulador
helper Th17 23, 137, 149	de la migración y adhesión
memoria α 4 β 7 48	leucocitaria 156
linfoma 44, 77	de señales antinflamatorias 154
lupus 154	moléculas orales 145
eritematoso sistémico 157	monitorización terapéutica 128
	por niveles 135
	proactiva 112, 126, 130, 132, 138
	reactiva 128, 134, 135
	morgensen 155

N	Q		
nasofaringitis 43, 76	Quantum Blue 117, 133		
natalizumab 24, 156, 158			
náuseas 43	R		
nefritis 154	radioinmunoanálisis 116, 117		
neoplasia 11, 44, 76-78	reacción		
nivel	infusional 11		
de anticuerpo 116	paradójica inmunitaria similar a		
de fármaco 116, 117	psoriasis 24		
en sangre 112	tipo enfermedad del suero 134		
	recaída 83		
0	receptor		
ozanimod 157, 158	de tipo toll 159		
	neonatal Fc (FcRn) 114		
P	lpha4 eta 7 de linfocitos T memoria 39,		
paciente	40		
naïve a anti-TNF 22, 37, 41, 62, 152	recombinación de ADN 23		
naïve a biológicos 8, 13, 15	recurrencia		
refractario a anti-TNF 27, 41, 100	endoscópica 10		
pegamento de fibrina 100	postquirúrgica 9		
pérdida de respuesta 7, 22, 51, 112,	sintomática 123		
121, 123, 128, 131	registro PSOLAR 77		
población pediátrica 5, 100	reinducción intravenosa 87		
positividad de ANCA 131	remisión 16, 152		
postinducción 106	a largo plazo 106		
prednisona 48	biológica 39, 122		
proctectomía 100, 102	clínica 14, 122, 132, 135, 137		
proteína C reactiva (PCR) 16, 38, 40,	endoscópica 83, 132		
45, 63, 65, 114, 135, 153	fistulosa 133		
proteínas STAT 152	histológica 124		
proyecto ENEIDA 35	libre de esteroides 33, 65		
psoriasis 58, 60, 74, 86, 152	profunda 15, 83		
pustular 86	sintomática 159		

resección tratamiento íleo-cecal 9 adherencia al 134 íleo-cólica 10 combinado 42, 132 intestinal 84 anti-TNF e inmunosupresor 106 resonancia magnética 97 con inmunomodulador 32 médico-quirúrgico 97, 102 respuesta endoscópica 83, 152 episódico 122, 125 precoz 8 S suspensión del 132 secukinumab 74, 158 treat to target 15, 82 sepsis 44 tuberculosis 24, 44, 61, 77, 148 síndrome inflamatorio pulmonar 78 pleuropulmonar 48 tumor 11 carcinoide 78 Т tabaco 131 U tabaquismo 77 upadacitinib 153 tacrolimus 42 uso compasivo 32, 69 tiopurina 99, 125 ustekinumab 13, 49, 57, 96, 102, 119, tofacitinib 158 135, 149 tolerancia inmunológica 121 tos 43 vacuna 45 tralokinumab 158 VCAM1 24, 156 vedolizumab 13, 21, 24, 96, 102, 106, 119, 137, 149, 156, 158 virus John Cunningham 26