

COLITIS ULCEROSA

Nuevos retos, nuevos tratamientos



Título: Colitis ulcerosa. Nuevos retos, nuevos tratamientos

1.ª Edición, noviembre 2020

© EIGA, 2020

© Autores, 2020

© Grupo Aula Médica, S. L., 2020 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 pide 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:



Central

C/ Gandía, 1 - Local 9-A

28007 Madrid

Delegación-almacén

C/ Río Jarama, 132 - Oficina 3.06

Polígono Industrial Santa María de Benquerencia

45007 Toledo

ISBN: 978-84-7885-677-0

Depósito legal: M-26715-2020

Impreso en España

Índice

Prólogo

Fernando Gomollón vii

Índice de autores ix

Capítulo 1

Curación histológica y colitis ulcerosa: un nuevo reto para los fármacos biológicos

Pablo Pérez Galindo y Daniel Carpio López 1

Capítulo 2

Anti-TNF en el tratamiento de la colitis ulcerosa. ¿Siguen siendo la primera opción? ¿Hay diferencias entre los distintos anti-TNF?

Jesús Martínez Cadilla y Eva Martí Marqués 25

Capítulo 3

Vedolizumab en el tratamiento de la colitis ulcerosa

Rocío Ferreiro-Iglesias y Manuel Barreiro-de Acosta 49

Capítulo 4

Pequeñas moléculas. Tofacitinib en el tratamiento de la colitis ulcerosa

Amalia Carmona Campos y M.^a Teresa Diz-Lois Palomares 69

Capítulo 5

Otros tratamientos en la CU: aféresis, ustekinumab y trasplante fecal

Belén Crespo Suárez y Pablo Vega Villaamil 109

Capítulo 6

Brote agudo grave de colitis ulcerosa. Estrategias de optimización

Ana Echarri Puado y Gema Molina Arriero 137

Capítulo 7

Endoscopia en colitis ulcerosa. Seguimiento de la displasia. Actualización de guías. Cromoendoscopia

Vicent Hernández Ramírez y Alberto Fernández Villaverde 155

Índice de palabras 191

Prólogo

Por alguna extraña razón, los puntos de referencia en el estudio de la historia humana suelen ser las fechas de batallas decisivas. La fascinación del ser humano por las historias de violencia, dominación y sometimiento daría tema a Sigmund Freud para especular (su afición favorita) durante años. Pienso que deberíamos preferir otros puntos de referencia. Sugiero que utilicemos los libros como nuestros mejores faros, simplemente porque, de hecho, lo son.

En 1859 Charles Dickens publicó por fascículos una de sus obras maestras: *Historia de dos ciudades*. Recordemos su inmejorable comienzo: "*It was the best of the times, it was the worst of the times, it was the air of wisdom, it was the age of foolishness, it was the epoch of belief, it was the epoch of incredulity...*". En cualquier momento de la historia humana, estas palabras —en realidad un poema magistral— reflejarían nuestra realidad, aunque también nos resultaría difícil encontrar un momento como hoy —22 de septiembre de 2020—, tan oportuno.

En 1859 Charles Darwin, acuciado por las noticias de que Alfred Russell Wallace había llegado a conclusiones muy similares a las suyas, y que además podría comunicarlas antes a la comunidad científica, se apresuró a dar forma definitiva a las ideas en las que llevaba trabajando más de 20 años, en uno de los hitos científicos de la humanidad: *The origing of species by means of natural selection or the preservation of favoured races in the struggle for life*. Darwin no conocía los fundamentos de la genética, ciencia inexistente entonces; de conocer la capacidad de los genes como herramienta de información, sus razonamientos habrían sido considerablemente más sencillos. Tampoco podía asimilar los genes a los *memes*, que serían la unidad de transmisión de información cultural, sugerida por Richard Dawkins, en sus libros *The Selfish gene* y *The Extended Phenotype*. Por muy cuestionada que esté la evolución cultural, resultaría miope no apreciar que algún mecanismo tiene que explicar que entre un bifaz achelense inferior, medio o superior transcurrieron decenas de miles de años, y entre un túmulo funerario ibérico y la catedral de Burgos o el Pórtico de la Gloria la distancia es de solo unos miles de años. En cualquier caso, hablamos de *información, conocimiento* y de su transmisión.

El *meme* por excelencia es el libro, sin duda, el mejor invento de la humanidad. Charles Dickens, Charles Darwin, Sigmund Freud o Richard Dawkins, cuando consideraron que querían transmitir sus ideas a la humanidad, escogieron como herramienta principal el libro, sus libros. Sin duda la conversación para Dickens o

Darwin, las conferencias para Freud o Twitter para Richard Dawkins son excelentes herramientas de comunicación. Pero, cuando quisieron *perpetuar* sus ideas, todos escogieron el libro.

EIGA es un grupo formidable de personas, un grupo de amigos, un grupo de científicos, que comparten su pasión por la enfermedad inflamatoria intestinal, por Galicia y por los libros. EIGA organiza cursos, seminarios, congresos y —cómo no en nuestros días— *webinars*. Todas estas actividades tienen un indudable valor, en gran parte intangible para muchos, pero como el mejor de los conciertos, en el que la música se crea y desaparece para siempre. Aunque, de alguna manera, su huella quedará en el cerebro de los asistentes, y tal vez incluso en los muros de la sala, su belleza y su fealdad son evanescentes. Hoy podemos grabarlo (sería un sueño poder escuchar a Bach en el órgano de Santo Tomás), pero un libro añade reflexión y revisión, estructura y equilibrio a la *perpetuidad* de su mensaje.

Hay quien piensa que el libro está muerto. Que los vídeos, los bits, los tuits, los hiperenlaces y los chips han determinado que su agonía sea imparable. Algunos pensamos que la muerte del libro sería la muerte de la humanidad. Y pensamos, además, que el libro físico, en papel o en un papiro, es insuperable. Su redacción exige un esfuerzo intelectual que supera al de la preparación de una charla o una conferencia, y se nota. En un precioso vídeo, muy fácil de encontrar en *youtube*, la escritora zaragozana Irene Vallejo nos habla de las virtudes del libro, de sus múltiples *utilidades*, materiales y espirituales. Nos cuenta que su vida, sin libros, simplemente no solo no sería la misma, sino que tal vez no existiría (la tristeza profunda de sus ojos cuando lo relata contrasta con su alegría desbordante al reseñarnos las bondades de los libros).

Seguir adelante con los libros es un reto. Este nuevo libro nos acerca los nuevos tratamientos. Agradecemos a esta vieja herramienta, el libro, una de sus múltiples virtudes: ser un nexo más en la compleja sociedad humana. Cambiemos las batallas por los libros.

Fernando Gomollón
Profesor Titular de Medicina. Facultad de Medicina.
Jefe de Sección de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa".
Investigador Asociado. IIS Aragón. Zaragoza. España

Índice de autores

Manuel Barreiro-de Acosta

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

Amalia Carmona Campos

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital POVISA. Vigo.

Daniel Carpio López

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

Belén Crespo Suárez

Área de Digestivo. Hospital da Costa. Burela. Lugo.

M.^a Teresa Diz-Lois Palomares

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

Ana Echarri Piudo

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol.

Alberto Fernández Villaverde

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital POVISA. Vigo.

Rocío Ferreiro-Iglesias

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

Vicent Hernández Ramírez

Servicio de Aparato Digestivo. Xerencia Xestión Integrada de Vigo. Grupo de Investigación en Patología Digestiva. Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS Galicia Sur).

Eva Martí Marqués

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Lucus Augusti. Lugo.

Jesús Martínez Cadilla

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo.

Gema Molina Arriero

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol.

Pablo Pérez Galindo

Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.

Pablo Vega Villaamil

Servicio del Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

CAPÍTULO 1

Curación histológica y colitis ulcerosa: un nuevo reto para los fármacos biológicos



AUTORES:

**Pablo Pérez Galindo
Daniel Carpio López**

*Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Servicio de Aparato Digestivo.
Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra.*

RESUMEN

Los objetivos del tratamiento de la colitis ulcerosa (CU) han ido evolucionando en la última década desde el control de los síntomas hasta el control de la inflamación, considerándose en el momento actual la curación mucosa endoscópica como uno de los objetivos terapéuticos principales. Sin embargo, diferentes estudios han demostrado que en algunos pacientes con curación mucosa puede persistir actividad inflamatoria microscópica. De hecho, cada vez existe más evidencia de que la remisión histológica en la CU puede tener valor pronóstico en cuanto a la disminución de recaídas, hospitalizaciones e incluso de colectomías. Por este motivo, la valoración histológica va incorporándose de forma progresiva como objetivo secundario en los ensayos clínicos, apoyado por las recomendaciones de las agencias reguladoras. Sin embargo, presenta ciertas limitaciones que provocan que su uso en la práctica clínica diaria aún no esté muy extendido. En este capítulo revisaremos la histología de la CU, los diferentes índices para medir la actividad histológica, la definición de respuesta y remisión histológica, el valor pronóstico de las mismas y la capacidad de los diferentes fármacos disponibles para alcanzarla y algunos en actual investigación.

■ INTRODUCCIÓN

Los objetivos del tratamiento de la colitis ulcerosa (CU) han ido evolucionando en los últimos años, pasando del mero control sintomático hacia objetivos más ambiciosos como la ausencia objetiva de inflamación^{1,2}. De hecho, la curación mucosa endoscópica se considera un objetivo terapéutico fundamental debido a que ha demostrado una disminución en el riesgo de recaídas, hospitalización y cirugía². Sin embargo, la remisión endoscópica no se correlaciona con la remisión histológica, ya que un 31% de pacientes con colitis quiescente desde el punto de vista endoscópico tienen evidencia de inflamación microscópica³. Esta actividad histológica, aun en ausencia de actividad endoscópica, podría tener un impacto en los resultados a largo plazo de la CU, aumentando el riesgo de recaída, hospitalización, cáncer de colon y necesidad de colectomía⁴⁻⁶; de hecho, algunos estudios observan que podría ser un mejor factor predictivo que la propia remisión endoscópica⁴. Por este motivo, aunque las recomendaciones STRIDE aún no lo consideran como tal², cada vez más autores abogan por la utilización de la remisión histológica como un objetivo terapéutico, tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica diaria. Un objetivo histológico parece más interesante en la CU que en la enfermedad de Crohn, debido a que en esta



última la afectación es transmural y parcheada y, por tanto, más susceptible de que la actividad histológica pase inadvertida o sea menos evidente en el estudio histológico⁷. Sin embargo, la valoración histológica también presenta una serie de limitaciones entre las que destacan la falta de definiciones estandarizadas de respuesta y remisión y la escasez de datos sobre el efecto de diferentes fármacos en la actividad histológica.

■ HALLAZGOS HISTOLÓGICOS CARACTERÍSTICOS DE LA COLITIS ULCEROSA

La CU es una enfermedad que afecta típicamente a la capa mucosa del colon, aunque en casos graves puede afectar la parte más superficial de la submucosa. Los hallazgos histológicos típicos de la CU pueden resumirse en dos procesos: la alteración en la arquitectura de las criptas y un infiltrado inflamatorio que es difuso y continuo, de mayor intensidad conforme progresamos distalmente hacia el recto⁷. La alteración en la arquitectura de las criptas es difusa y consiste en la presencia de criptas irregulares, atróficas o ramificadas, que pierden su paralelismo habitual y dejan de ser perpendiculares a la *muscularis mucosae*. El infiltrado inflamatorio se compone característicamente de linfocitos, células plasmáticas y una cantidad variable de neutrófilos y eosinófilos. La enfermedad activa se caracteriza por el infiltrado de neutrófilos del epitelio de las criptas (criptitis) y la luz de las criptas (abscesos crípticos), que pueden provocar finalmente erosiones y úlceras. La enfermedad quiescente se caracteriza por la ausencia de neutrófilos en el epitelio, aunque puede persistir cierto grado de infiltrado inflamatorio crónico⁷. Dentro del infiltrado inflamatorio crónico, un hallazgo característico es la plasmocitosis basal, que se define como la presencia de células plasmáticas en el tercio inferior de la lámina propia, entre la base de las criptas y la *muscularis mucosae*⁸. La plasmocitosis basal es el hallazgo histológico más precoz y con mayor valor predictivo positivo en el diagnóstico de la CU, especialmente en el diagnóstico diferencial con las colitis infecciosas. Además, podría tener un valor pronóstico de forma independiente, aunque esto no ha sido confirmado en todos los estudios⁹. La depleción de mucina o la metaplasia de las células de Paneth son menos específicas, aunque de utilidad diagnóstica¹⁰.

Los hallazgos histológicos pueden verse afectados por el tiempo de evolución de la enfermedad (diagnóstico reciente versus enfermedad crónica), el sitio de la

biopsia (el recto puede normalizarse con tratamiento local y persistir actividad más proximal) y por la curación parcheada (como resultado de los diferentes tratamientos o de la propia historia natural de la enfermedad)¹¹. Las biopsias deben tomarse, para el diagnóstico y para el seguimiento, tanto de las zonas con afectación endoscópica como de aquellas en las que el aspecto endoscópico es normal, y en la valoración de la gravedad histológica se utilizará el tramo con mayor afectación endoscópica. Para una correcta valoración histológica se tienen que analizar al menos cuatro secciones microscópicas por biopsia, teñidas habitualmente con hematoxilina-eosina¹⁰.

■ SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE LA ACTIVIDAD HISTOLÓGICA DE LA COLITIS ULCEROSA

Una revisión Cochrane reciente¹² identificó 30 índices histológicos aplicables a la CU desde el primero descrito por Truelove y Richards en 1956¹³. De todos estos índices solo 11 habían sido parcialmente validados, concluyendo los autores de la revisión que los índices histológicos de Nancy y Robarts son los que presentan una validación más completa. Aunque la mayoría de estos índices evalúan tres de las principales características de la histopatología de la CU (infiltrado inflamatorio agudo y crónico, distorsión de la arquitectura de las criptas e integridad del epitelio colónico), existen importantes variaciones entre ellos respecto a las características evaluadas, la terminología y la clasificación de gravedad. La precisión de estos índices histopatológicos depende del número, calidad, distribución y orientación de las biopsias⁷. Los tres índices más utilizados se describen a continuación.

Índice de Geboes¹⁴

El índice de Geboes, desarrollado en el año 2000, incluye siete elementos, obtenidos tras una revisión de la literatura y aplicando posteriormente un modelo de regresión logística (tabla 1.1). Es un índice no aditivo que va desde los simples cambios arquitecturales (grado 0) a la erosión/ulceración (grado 5); cuanto mayor es el grado, mayor la gravedad de la enfermedad. Ha sido muy utilizado en ensayos clínicos, presenta validación parcial y la concordancia interobservador es moderada-buena (κ 0,59-0,7), igual que la intraobservador (correlación intraclass 0,71)¹². Las mayores fortalezas del índice de Geboes son la metodología de su diseño y la

TABLA 1.1. Índice de Geboes e índice de Geboes simplificado			
Índice de Geboes		Índice de Geboes simplificado	
Grado 0	Cambios arquitecturales	Grado 0	No actividad inflamatoria
0,0	No alteraciones	0,0	No alteraciones
0,1	Alteraciones leves	0,1	Presencia de cambios arquitecturales
0,2	Alteraciones leves/moderadas difusas o multifocales	0,2	Cambios arquitecturales + infiltrado mononuclear crónico
0,3	Alteraciones graves difusas o multifocales		
Grado 1	Infiltrado inflamatorio crónico	Grado 1	Plasmocitosis basal
1,0	No aumento	1,0	No aumento
1,1	Aumento leve pero inequívoco	1,1	Aumento leve
1,2	Aumento moderado	1,2	Aumento marcado
1,3	Aumento marcado		
Grado 2A	Eosinófilos en la lámina propia	Grado 2A	Eosinófilos en la lámina propia
2A,0	No aumento	2A,0	No aumento
2A,1	Aumento leve pero inequívoco	2A,1	Aumento leve
2A,2	Aumento moderado	2A,2	Aumento marcado
2A,3	Aumento marcado		
Grado 2B	Neutrófilos en la lámina propia	Grado 2B	Neutrófilos en la lámina propia
2B,0	No aumento	2B,0	No aumento
2B,1	Aumento leve pero inequívoco	2B,1	Aumento leve
2B,2	Aumento moderado	2B,2	Aumento marcado
2B,3	Aumento marcado		
Grado 3	Neutrófilos en el epitelio	Grado 3	Neutrófilos en el epitelio
3,0	Ninguno	3,0	Ninguno
3,1	< 5% de las criptas afectadas	3,1	< 50% de las criptas afectadas
3,2	< 50% de las criptas afectadas	3,2	> 50% de las criptas afectadas
3,3	> 50% de las criptas afectadas		
Grado 4	Destrucción de las criptas	Grado 4	Daño epitelial (en las criptas y el epitelio de superficie)
4,0	Ninguna	4,0	Ninguno
4,1	Probable. Exceso local de neutrófilos en parte de las criptas	4,1	Atenuación marcada
4,2	Probable. Marcada atenuación	4,2	Probable destrucción de las criptas/ probables erosiones
4,3	Destrucción inequívoca de las criptas	4,3	Destrucción inequívoca de las criptas/ erosiones inequívocas
		4,4	Úlcera o tejido de granulación
Grado 5	Erosiones o ulceraciones		
5,0	No erosiones, ulceraciones ni tejido de granulación		
5,1	Epitelio en recuperación + inflamación adyacente		
5,2	Probable erosión. Daño focal		
5,3	Erosión inequívoca		
5,4	Úlcera o tejido de granulación		

exhaustividad en la gradación tanto de la actividad aguda (infiltrado por neutrófilos en la lámina propia-criptitis-abscesos crípticos) como del daño del epitelio de superficie (regeneración epitelial-erosión-úlceras)¹⁵. Su principal limitación es que se trata de un sistema de clasificación ordinal diseñado inicialmente para definir la actividad

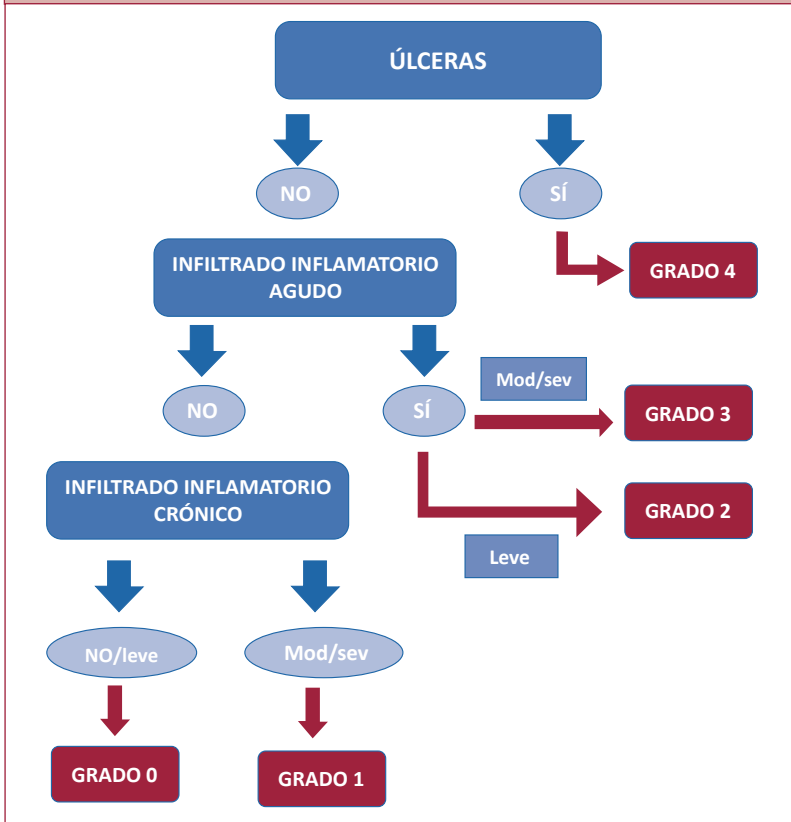
histológica y no tanto para utilizarlo como índice de respuesta a los tratamientos¹⁶. Otras limitaciones son la complejidad en su valoración, la subjetividad a la hora de determinar los grados de inflamación crónica y aguda a nivel de la lámina propia⁷, la no inclusión de la plasmocitosis basal de forma independiente y la presencia de algunos ítems con escasa fiabilidad, como los cambios arquitecturales¹⁷. Por otro lado, aunque algunos estudios han sugerido el valor pronóstico de los eosinófilos en la lámina propia, la utilidad de este componente es cuestionable¹⁷. La mayoría de los autores utilizan Geboes $\geq 3,1$ (presencia de neutrófilos en criptas) como definición de actividad histológica. En 2017, el mismo año de la publicación de los índices de Nancy y Robarts, se publicó el índice de Geboes modificado, simplificación con la que se intentaban superar algunas de las limitaciones del índice original¹⁸. En este índice se incluyeron solo las variables asociadas con la predicción de recaída y además se añadió la plasmocitosis basal. También se ha desarrollado un índice de Geboes continuo, con una puntuación de 0 a 22¹⁹.

Índice histológico de Nancy²⁰

Este índice fue publicado en 2017 tras un proceso estricto de revisión de la literatura junto con las opiniones de los expertos. Se valoran de forma secuencial tres características histológicas (ulceración, infiltrado inflamatorio agudo e infiltrado inflamatorio crónico) que definen cinco grados de actividad (figura 1.1). Estos cinco grados son: ausencia de afectación histológica significativa (grado 0), infiltrado inflamatorio crónico (grado 1), enfermedad activa leve (grado 2), enfermedad activa moderada (grado 3) y enfermedad activa grave (grado 4). La ulceración de la mucosa debería ser, en opinión de los autores, el primer hallazgo histológico que hay que buscar, y su presencia definiría el grado 4 correspondiente a la máxima gravedad histológica. En ausencia de ulceración, el segundo hallazgo que se tiene que valorar sería el infiltrado inflamatorio agudo, definido como la presencia de neutrófilos en la lámina propia y/o el epitelio. En el grado 3 existirían acúmulos frecuentes en la lámina propia o en el epitelio (criptitis, abscesos críticos), mientras que en el grado 2 la presencia de neutrófilos sería escasa. Por último, se deber valorar el infiltrado inflamatorio crónico, definido por la presencia de linfocitos y/o células plasmáticas y/o eosinófilos en la lámina propia. En el grado 1 su presencia sería significativa, mientras que en el grado 0 la celularidad de la lámina propia sería mínima o inexistente. La concordancia intraobservador es del 0,88 y la interobservador de 0,86⁶, habiéndose testado también su respuesta al tratamiento¹². Las principales fortalezas del índice son su sencillez y facilidad de uso y la elevada concordancia intra e interobservador.



FIGURA 1.1. Índice histológico de Nancy (Modificado de Marchal-Bressenot *et al.*, ref. 20)



La remisión histológica se define como la ausencia de actividad aguda (infiltración por neutrófilos o presencia de erosiones/úlceras), correspondiente a un índice de Nancy ≤ 1 ¹⁶. Tiene una buena correlación con el índice de Roberts¹⁶.

Índice histopatológico de Roberts (RHI)²¹

Este índice también fue publicado en 2017 y es similar al índice de Nancy, pero subdivide el infiltrado inflamatorio agudo según se presente en el epitelio o en la

TABLA 1.2. Índice histopatológico de Robarts

Componente	Puntuación y definición
Neutrófilos epiteliales	0 = No 1 = ≤ 5% de las criptas afectadas 2 = ≤ 50% de las criptas afectadas 3 = > 50% de las criptas afectadas
Neutrófilos en lámina propia	0 = No 1 = Aumento leve pero inequívoco 2 = Aumento moderado 3 = Aumento marcado
Infiltrado inflamatorio crónico	0 = No 1 = Aumento leve pero inequívoco 2 = Aumento moderado 3 = Aumento marcado
Erosión o ulceración	0 = No erosión, ulceración o tejido de granulación 1 = Epitelio en recuperación + inflamación adyacente 1 = Probable erosión. Daño focal 2 = Erosión inequívoca 3 = Úlcera o tejido de granulación

Cálculo del índice histopatológico de Robarts (RHI): $RHI = 1 \times (\text{infiltrado inflamatorio crónico}) + 2 \times (\text{neutrófilos en la lámina propia}) + 3 \times (\text{neutrófilos en el epitelio}) + 5 \times (\text{erosiones/ulceraciones})$.

lámina propia, por lo que tiene cuatro componentes (infiltrado inflamatorio crónico, neutrófilos en la lámina propia, neutrófilos en el epitelio y presencia de erosiones-úlceras), cada uno de los cuales se gradúa de 0 a 3 (tabla 1.2). Fue desarrollado siguiendo un método riguroso, que incluía regresión lineal múltiple con los diferentes elementos histológicos del índice de Geboes, seleccionando los cuatro componentes más fiables que fueron ponderados en función de los coeficientes de los modelos de regresión²¹. Tras simplificar el modelo, el índice histopatológico de Robarts puede calcularse con la siguiente fórmula:

$$RHI = 1 \times (\text{infiltrado inflamatorio crónico}) + 2 \times (\text{neutrófilos en la lámina propia}) + 3 \times (\text{neutrófilos en el epitelio}) + 5 \times (\text{erosiones/ulceraciones}).$$

La escala va de 0 (no actividad histológica) a 33 (actividad grave). La concordancia intraobservador e interobservador es de 0,92 y 0,82, respectivamente, y ha demostrado por tanto ser reproducible y sensible a los cambios. Presenta una buena correlación con el índice de Geboes ($r = 0,75$) y una excelente correlación con el índice de Nancy ($r = 0,92$)¹⁶. Es, junto con el índice de Nancy, el que presenta una validación más completa. Sus principales ventajas son su correlación intraobservador casi perfecta



y su gran sensibilidad, que permite detectar diferencias entre grupos reducidos de pacientes. La mayoría de los expertos aceptan como definición de remisión un índice de Robarts ≤ 3 , correspondiente a ausencia de úlceras y de inflamación aguda.

■ DEFINICIONES DE REMISIÓN HISTOLÓGICA

Una de las grandes limitaciones para una mayor utilización de la histología como objetivo tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica diaria es la falta de una definición estandarizada, validada y aceptada de remisión histológica en la CU^{7,15}. La definición de remisión histológica varía, según los índices utilizados y los autores consultados, desde la ausencia de infiltrado por neutrófilos, pasando por la ausencia de inflamación aguda y crónica, hasta la normalización completa de la mucosa, incluyendo la distorsión arquitectural. Además, existe cierta confusión terminológica dada la proliferación de conceptos (curación histológica, remisión histológica, remisión histológica completa, enfermedad quiescente, actividad histológica, mejoría histológica), que algunos autores consideran como intercambiables y otros como diferentes^{5,7,15}. El consenso de la ECCO¹⁰ y dos revisiones de expertos recientes^{5,22} definen la curación histológica como la resolución tanto del infiltrado inflamatorio como de cualquier distorsión de las criptas, lo que puede ocurrir hasta en el 24% de los pacientes¹⁵. También parece existir bastante consenso respecto a la definición de “actividad histológica” como la presencia de neutrófilos tanto en el epitelio como en la lámina propia¹⁵. Por tanto, utilizando los índices mencionados, los puntos de corte que obtienen un mayor consenso para definir remisión histológica son Geboes ≤ 3 , Robarts ≤ 3 y Nancy ≤ 1 ^{16,23}. Esta definición tiene además la ventaja de su buena correlación con la calprotectina fecal (CF), lo que podría permitir su monitorización no invasiva. La calprotectina es la principal proteína citosólica de los neutrófilos que, al ser liberada a la luz colónica, su concentración en heces es proporcional a la cantidad de neutrófilos presentes en la mucosa colónica. Diversos trabajos han evaluado también su utilidad en predecir remisión histológica según los principales índices histológicos empleados en colitis ulcerosa, destacando entre ellos dos estudios prospectivos publicados en los últimos años. El primero se realizó con 140 pacientes con colitis ulcerosa que se sometieron a una colonoscopia de práctica clínica a los que se realizó una determinación CF tres días antes de la colonoscopia, de manera que un valor de $< 155 \mu\text{g/g}$ predecía remisión histológica con una sensibilidad de 0,81, una especificidad de 0,71

y una precisión de 0,78²⁴. En un estudio más reciente con otra cohorte prospectiva de 377 pacientes un valor de CF < 250 µg/g obtuvo una precisión del 78%, 84% y 89% en predecir remisión histológica con los índices de Nancy, Geboes y de Robarts, respectivamente. Analizando la posible relación de la CF con hallazgos histológicos concretos este mismo trabajo además observó que valores más elevados de CF se asociaron a la presencia de neutrófilos en el epitelio según los índices de Robarts y Geboes, así como a la existencia de erosiones y ulceraciones independientemente del índice histológico aplicado²³. Recientemente, una publicación en forma de revisión sistemática analizó un total de 12 estudios concluyendo que existe una clara asociación entre los niveles de CF y la remisión histológica, aunque los puntos de corte propuestos oscilaban entre 40,5 y 200 µg/g, por lo que debido a la gran heterogeneidad en el diseño de los estudios (diferentes métodos de laboratorio empleados para determinar la CF o distintos índices histológicos aplicados para definir remisión histológica, entre otros factores) aún no es posible establecer un punto de corte óptimo para predecir remisión histológica²⁵.

En los últimos años, parece que cada vez más autores²⁶⁻²⁸ abogan por clasificar los cambios histológicos encontrados en pacientes con colonoscopia normal en tres categorías, debido a las diferencias pronósticas encontradas entre los tres grupos: “normalización histológica” (normalización completa de la mucosa sin datos de cronicidad), “quiescencia histológica” (hallazgos arquitecturales de cronicidad como atrofia o ramificación de las criptas, pero sin inflamación activa) y “actividad histológica” (neutrófilos en el epitelio, abscesos crípticos o erosiones/ulceraciones). Por ejemplo, en el estudio prospectivo de Cushing *et al.*²⁷, en 83 pacientes con Mayo endoscópico 0, se observó que aquellos pacientes con normalización histológica completa, definida como Geboes = 0 tenían menores tasas de recaída a dos años que pacientes con Geboes > 0 (12% vs. 50%, $p < 0,001$, OR 7,22, IC 95% 2,48-24,7).

■ VALOR PRONÓSTICO DE LA HISTOLOGÍA EN LA CU

Riesgo de recaída clínica

La cuestión clave es si la actividad histológica en pacientes con curación mucosa completa tiene un valor pronóstico independiente como para considerar la remisión histológica como un objetivo terapéutico. Estudios realizados hace décadas ya observaron que podía persistir actividad histológica en pacientes con CU y

mucosa endoscópicamente normal y que la actividad histológica podría ser un mejor predictor de resultados a largo plazo que la actividad endoscópica^{13,29}. En un metaanálisis³ de 2016 que incluía a 1.573 pacientes de 15 estudios, la remisión histológica se asociaba con una menor incidencia de recaídas clínicas (22% vs. 44 %; RR = 0,48, IC 95% 0,39-0,60) y un menor riesgo de colectomía (RR = 0,30, IC 95% 0,10-0,96) comparado con los pacientes que tenían actividad histológica persistente. Los autores demostraron además que, comparada con la remisión endoscópica, la remisión histológica se asociaba a un menor riesgo de recaída (23% vs. 28%, RR 0,83, IC 95% 0,72-0,95), por lo que concluyeron que debería incluirse la valoración de la actividad histológica como objetivo terapéutico de la CU³.

Sin embargo, algunos de esos estudios utilizaban definiciones no validadas o imperfectas de curación mucosa (Mayo 0/1)³⁰, y algunos estudios han demostrado claras diferencias en el número y grado de las anomalías histológicas entre pacientes con Mayo 0 y 1. Por ejemplo, en el estudio de Ozaki *et al.*³¹ se demostró que, aunque en los pacientes con Mayo 0 todavía persistían anomalías histológicas, estas eran sensiblemente menos frecuentes que las encontradas en los pacientes con Mayo 1. En este sentido, se encontraron diferencias en el infiltrado inflamatorio crónico (24,0% vs. 64,4%; $p < 0,01$), erosiones/úlceras (10,6% vs. 32,2%; $p < 0,01$), abscesos cripticos (5,8% vs. 31,1%; $p < 0,01$) y plasmocitosis basal (19,2% vs. 57,7%, $p < 0,01$). Utilizando el índice de Nancy, observaron que un 73,1% de los pacientes con Mayo 0 tenían un índice de Nancy de 0, mientras que el 12% tenían un grado 1 y el 14,4% un grado 2. De esta forma, si nos centramos exclusivamente en los estudios que incluyen solo pacientes con Mayo endoscópico 0, solo en un 7%-14,4% se encontró actividad histológica significativa definida como la presencia de infiltrado de neutrófilos en el epitelio de las criptas^{19,31-34}. Algo similar ocurre con la utilización de UCEIS 0 como definición de curación mucosa; en un estudio monocéntrico con 126 pacientes, la correlación entre el nuevo índice endoscópico (UCEIS) con los nuevos índices histológicos (Nancy y Robarts) es buena (r de 0,84 y 0,86, respectivamente)¹⁶. En este estudio, el 95% de los 21 pacientes con UCEIS = 0, tenían un Nancy de 0/1, frente a solo un 71% de los pacientes con UCEIS = 1. Usando como definición de remisión histológica un índice de Robarts ≤ 3 , esta se encontró en el 86% de los pacientes con UCEIS = 0 frente al 64% de los pacientes con UCEIS = 1. En cualquier caso, aunque el porcentaje de pacientes con curación mucosa definida usando criterios estrictos (Mayo 0 o UCEIS 0) que presentan actividad histológica no sea muy alto, existen estudios que siguen demostrando que la presencia de remisión histológica es mejor predictor de recaída que la remisión endoscópica definida con esos criterios³⁵.

Algunos estudios han analizado el valor pronóstico de cada una de las características histológicas por separado. Así, en el metaanálisis de 2016³, la ausencia de los siguientes parámetros histológicos se asoció con un menor riesgo de recaída: infiltrado de neutrófilos en el epitelio (RR = 0,32; IC 95% 0,23-0,45), el infiltrado de neutrófilos en la lámina propia (RR = 0,43; IC 95% 0,32-0,59), los abscesos crípticos (RR = 0,38; IC 95% 0,27-0,54), el infiltrado de eosinófilos en la lámina propia (RR = 0,43, IC 95% 0,21-0,91) y el infiltrado inflamatorio crónico (RR = 0,28, IC 95% 0,10-0,75). En este metaanálisis, la ausencia de plasmocitosis basal, de agregados linfoides y de cambios arquitecturales de las criptas, aunque presentaban diferencias numéricas (0,64, 0,74 y 0,77, respectivamente), no alcanzaron la significación estadística. De estos hallazgos se extrae que, utilizando específicamente la ausencia de neutrófilos en cualquiera de sus localizaciones (lámina propia, epitelio, abscesos crípticos) se obtenía una disminución del riesgo relativo de recaída del 60%-70%, por lo que los autores consideran que es la característica más apropiada para la valoración histológica.

Sobre el papel pronóstico de la plasmocitosis basal sigue habiendo cierta controversia. Aunque algunos estudios antiguos parecían indicar que su importancia pronóstica era mayor que la presencia de neutrófilos^{9,36}, las diferencias no son significativas en el metaanálisis. Las principales limitaciones de la plasmocitosis basal son su baja prevalencia, la pobre concordancia inter e intraobservador¹⁷ y su estrecha correlación con la presencia de neutrófilos en el epitelio³⁷. Además, durante el desarrollo del índice de Nancy, la incorporación de la plasmocitosis basal al índice no aumentó la sensibilidad del mismo²⁰.

Sin embargo, en el reciente estudio de Cushing²⁷, los componentes individuales del índice de Geboes que predecían la recaída de la CU eran los cambios arquitecturales ($p = 0,003$) y el infiltrado inflamatorio crónico ($p < 0,001$), ambos no significativos en el metaanálisis, por lo que aún serán necesarios más estudios para dilucidar su verdadero papel pronóstico. También existen algunos datos a favor del valor predictivo de los eosinófilos en la predicción de la recidiva, pero esta evidencia proviene de estudios observacionales pequeños¹⁰.

Riesgo de cáncer colorrectal

Existe evidencia de la relación de la inflamación intestinal crónica con un mayor riesgo de cáncer de colon en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, ya que la inflamación crónica (vía IL-1, TNF-alfa y otras citoquinas proinflamatorias) puede promover la proliferación celular y la activación de factores pro-carci-

nogénicos^{5,38}. Debido a que la histopatología es muy sensible para detectar inflamación residual, existen estudios que han demostrado que la remisión histológica disminuye también el riesgo de cáncer de colon^{39,40}.

En un estudio retrospectivo de casos-controles, Ruter *et al.* compararon 68 pacientes con colitis ulcerosa extensa de larga data con 138 controles sanos, de manera que el grado de actividad inflamatoria histológica fue en el análisis multivariante un factor independiente de riesgo de neoplasia colorrectal (cáncer o displasia) (OR = 4,7; IC 95% 2,10-10,48; $p < 0,001$)³⁹. A esta misma conclusión llegaron Gupta *et al.* en otro estudio que analizó una cohorte retrospectiva de 418 pacientes en el que un mayor grado de actividad histológica también se asoció a un mayor riesgo de desarrollo de displasia de alto grado o cáncer colorrectal (OR = 3,8; IC 95% 1,7-8,6)⁴⁰. En otro trabajo de Rubin *et al.* se realizó un análisis de casos y controles de 59 pacientes con colitis ulcerosa y cáncer colorrectal, encontrándose asociación entre un mayor grado de actividad histológica con un incremento del riesgo de cáncer colorrectal (OR 3,68, $p = 0,001$)⁴¹. Un metaanálisis de más reciente publicación que incluyó a 1.443 pacientes procedentes de seis estudios (aunque con limitaciones relevantes, como que todos tuviesen una naturaleza retrospectiva y ninguno emplease definiciones validadas de remisión endoscópica ni histológica) mostró un mayor riesgo de desarrollo de displasia o de cáncer colorrectal en los pacientes con cualquier grado de actividad histológica respecto a los pacientes sin actividad histológica (OR = 2,6; IC 95% 1,5-4,5; $p = 0,01$)⁴².

■ ¿DEBE SER LA REMISIÓN HISTOLÓGICA UN OBJETIVO TERAPÉUTICO?

Por todo lo anteriormente expuesto, parece evidente que la remisión histológica tiene un valor pronóstico independiente de la curación mucosa en los resultados a largo plazo de la CU, ya que ha demostrado menores tasas de recaída, hospitalización, cirugía y cáncer de colon. Todo ello avala su utilización como objetivo terapéutico tanto en los ensayos clínicos como en la práctica clínica diaria. Las limitaciones tradicionalmente enumeradas para no utilizar la valoración histológica como objetivo terapéutico incluyen la falta de estandarización en el proceso de toma de biopsias (localización, número...), la validación incompleta de los múltiples índices existentes, la falta de definiciones estandarizadas de respuesta y remisión y la escasez de datos sobre el efecto de los diferentes fármacos en la actividad histológica, especialmente con inmunosupresores y biológicos^{2,7,11,43}.

Sin embargo, con la publicación de los nuevos índices de Nancy y Robarts y de nuevas evidencias en los últimos años, la mayoría de estas limitaciones se han ido superando. Por este motivo, algunos autores consideran que la remisión histológica es un objetivo terapéutico posible y realista, y que su implementación será el principal reto en la CU en la próxima década⁵.

La remisión histológica como objetivo en los ensayos clínicos

Siguiendo las recomendaciones de las agencias reguladoras¹⁵, la remisión histológica empieza a utilizarse cada vez con mayor frecuencia en los ensayos clínicos de los nuevos fármacos, aunque solo como objetivo secundario. No se recomienda su utilización como objetivo primario porque los cambios histológicos tardan más tiempo en aparecer que los cambios clínicos o endoscópicos^{5,11,44}.

El primer ensayo clínico en pacientes con colitis ulcerosa que incluyó la respuesta histológica como objetivo terapéutico data de 1958; en él Sidney y Truelove evaluaron la efectividad del tratamiento tópico con hidrocortisona, evidenciándose una mejoría histológica significativa con dicho tratamiento⁴⁵. Una revisión sistemática con metaanálisis publicada en 2019 analizó 68 ensayos clínicos que habían evaluado la actividad histológica desde mediados del siglo pasado observando una gran heterogeneidad tanto en los diferentes índices histológicos empleados (un total de 25 distintos), la metodología aplicada y los resultados de los distintos fármacos en alcanzar la remisión histológica⁴³. Según este metaanálisis los fármacos que alcanzaron mejores tasas de remisión histológica fueron los enemas y los supositorios de mesalazina (37,2% y 44,9%, respectivamente, y superiores a placebo). No obstante, en este metaanálisis casi toda la información recopilada procedía de ensayos clínicos con mesalazina o corticoides tópicos, que incluían en su mayoría pacientes con enfermedad leve o moderada, por lo que la evidencia disponible en pacientes con enfermedad más grave así como de fármacos inmunomoduladores, biológicos y de otras pequeñas moléculas de más reciente desarrollo es aún escasa. Otro aspecto que hay que considerar, que limita la extrapolación de los resultados a la práctica real, es que la mayoría de los estudios medían la actividad histológica en un tiempo medio de cuatro semanas tras la inducción, un periodo que probablemente sea demasiado corto para esperar unas tasas considerables de remisión histológica, especialmente en pacientes más graves, teniendo en cuenta que la remisión histológica es un objetivo más difícil de alcanzar que la remisión clínica y endoscópica.



El primer ensayo clínico de un fármaco biológico que incluyó la actividad histológica como objetivo que se debía medir fue el ACT-1, del que en un subestudio publicado únicamente en forma de póster se observó que solo un tercio de los pacientes con colitis ulcerosa tratados con infliximab no presentaban ningún signo de actividad histológica en las biopsias tomadas a las 8 y 30 semanas tras la inducción⁴⁶. En un artículo publicado en 2007 en el que se evaluaban los diferentes índices de actividad en la colitis ulcerosa, D'Haens *et al.* abogaban por no considerar la curación histológica como un objetivo primario, pero sí incluirla como objetivo secundario que se debe evaluar en los ensayos clínicos de nuevos fármacos en desarrollo para la CU, recomendando además tener en cuenta la actividad histológica como información complementaria en el manejo de los pacientes en la práctica clínica diaria⁴⁷. Es de interés destacar en este punto que el consenso STRIDE estableció como objetivo terapéutico en pacientes con colitis ulcerosa el alcanzar de manera combinada la remisión clínica y endoscópica (entendida como Mayo 0 o 1); pero, teniendo en cuenta que aún no existe la suficiente evidencia de la utilidad de alcanzar la remisión histológica como para realizar una búsqueda activa y sistemática en todos los pacientes, se recomendó considerarla únicamente como un objetivo complementario². A pesar de ello, la evidencia que se ha ido manifestando en los últimos años motivó que la agencia estadounidense Food and Drug Administration (FDA) publicase en 2016 un comunicado oficial abogando por incluir la remisión histológica junto con la curación endoscópica dentro del concepto de curación mucosa (ampliándose por tanto dicho concepto tradicionalmente basado exclusivamente en la apariencia endoscópica de la mucosa), además de recomendar incluir la actividad histológica como un elemento más que se debe analizar en los próximos ensayos clínicos de nuevos fármacos en desarrollo para el tratamiento de la colitis ulcerosa⁴⁸.

Esta recomendación de la FDA, y la creciente evidencia científica que ya hemos comentado que apuntaba al beneficio añadido de alcanzar la curación histológica, motivaron que en los últimos años hayan ido surgiendo ensayos clínicos con nuevos fármacos de reciente desarrollo que han incluido la respuesta y remisión histológicas como objetivo complementario. Uno de estos trabajos fue un estudio del grupo de Lovaina publicado en 2016 derivado de los ensayos clínicos GEMINI-I y su estudio de extensión a largo plazo, y que evaluó en 41 pacientes el impacto de vedolizumab en alcanzar la curación histológica (definida como Geboes ≤ 1) y la correlacionaron con la curación endoscópica (Mayo 0 o 1). De los pacientes tratados con vedolizumab el 55% de los que alcanzaron la curación endoscópica al año de tratamiento presentaron también curación histológica, aunque la mayoría seguían presentando

cambios histológicos residuales de cronicidad en forma de infiltrado mononuclear o alteración del patrón de las criptas⁴⁴. En el ensayo clínico en fase 3 de ustekinumab para el tratamiento de la colitis ulcerosa (UNIFI) se incluyó la respuesta combinada endoscópica e histológica como objetivo adicional evaluado a las ocho semanas de la inducción, cuando tan solo el 35,6% y el 19% de los pacientes obtuvieron respuesta y curación histológicas, respectivamente (resultados no obstante superiores respecto al grupo placebo); no se volvió a medir este objetivo durante el periodo de mantenimiento del estudio⁴⁹.

Acerca de etrolizumab, otro fármaco antiintegrina en fase de investigación actual en ensayo clínico en fase 3, existen resultados preliminares de su impacto en la actividad histológica a las 14 semanas de tratamiento, cuando en el 20% y el 23% de los pacientes tratados se constató desaparición de la infiltración por neutrófilos según los índices de Nancy y de Robarts, respectivamente, sin que se existiese buena correlación con el resto de variables de respuesta clínica, analítica y endoscópica⁵⁰.

Unos resultados especialmente interesantes se pueden extraer del primer ensayo clínico en fase 3 comparativo entre dos fármacos biológicos que comparó vedolizumab frente a adalimumab para el tratamiento de 769 pacientes sin tratamiento previo con fármacos biológicos (estudio VARSITY). Este estudio también incluyó la remisión histológica entre sus objetivos secundarios (definiéndola como una puntuación < 2 en el índice Geboes y < 3 en el índice de Robarts), alcanzándose un mayor porcentaje de remisión histológica a las 52 semanas para el grupo tratado con vedolizumab respecto al grupo tratado con adalimumab (10,4% vs. 3,1% según el índice de Geboes y 37,6% vs. 19,9% según el índice de Robarts)⁵¹. En una línea similar, un análisis *post-hoc* del estudio en fase 2 TOUCHSTONE (de momento solo publicado en forma de póster) solo evidenció remisión histológica (Geboes < 2) en el 22,4% de los pacientes a la semana 8 de iniciar tratamiento con ozanimod⁵². En el ensayo clínico en fase 2b que evaluó la efectividad de upadacitinib como tratamiento de la colitis ulcerosa sí se incluyó la actividad histológica entre sus objetivos secundarios, midiéndose en el periodo de *screening* y a la semana 8 (evaluándose únicamente cualquier grado de mejoría según índice de Geboes), comprobándose diferencias estadísticamente significativas respecto a placebo (desde el 31,9% al 51% de los pacientes según la dosis administrada del fármaco frente a 6,5% de los pacientes que recibieron placebo)⁵³. En otro ensayo clínico en fase 2b, en este caso para evaluar la efectividad de etrasimod, también se incluyó la respuesta y remisión histológica (Geboes < 3,1 y < 2, respectivamente) como objetivo complementario



mediando la actividad histológica al inicio del estudio y a la semana 12. Los resultados fueron una mejoría y remisión histológicas en el 31,7% y 19,5% de los pacientes tratados con etrasimod frente al 10,2% y 6,1% de los pacientes que recibieron placebo ($p = 0,006$ y $p = 0,03$, respectivamente)⁵⁴.

La remisión histológica como objetivo en la práctica clínica

La utilización de la histología como objetivo terapéutico en la práctica clínica es muy escasa. A día de hoy no se recomienda optimizar o cambiar el tratamiento para alcanzar la remisión histológica en pacientes que ya están en remisión clínica y endoscópica. Para indicar ese cambio de paradigma, se necesitará demostrar la utilidad clínica y el valor pronóstico a largo plazo de la remisión histológica obtenida con los diferentes tratamientos mediante la realización de grandes estudios prospectivos que utilicen los nuevos índices validados⁵. También es necesario establecer el momento más adecuado para hacer la valoración histológica, teniendo en cuenta su baja tasa de respuesta a corto plazo. De cualquier manera, con la evidencia de la que disponemos en la actualidad, parece razonable incorporar la histología como una nueva herramienta adicional, junto con las ya existentes (clínica, biológica, endoscópica), en la toma de decisiones en la práctica clínica diaria. Por ejemplo, podría utilizarse para no suspender o no desescalar tratamientos en pacientes con CU en remisión endoscópica pero no histológica, incluso algunos autores abogan por optimizar las dosis de salicilatos, tiopurinas o anti-TNF en ese grupo de pacientes⁵⁵.

La evidencia acerca de la relación entre los niveles de fármacos biológicos y la actividad histológica es escasa, aunque existen algunos trabajos interesantes que comienzan a aportar algo de luz. En un estudio de Papamichael *et al.* que incluía 56 pacientes, los niveles de infliximab en los sujetos con remisión histológica (ausencia de actividad inflamatoria histológica o solo focal y leve) eran significativamente más elevados respecto a aquellos que sí mantenían actividad histológica. El hecho de alcanzar niveles de infliximab $\geq 10,5$ $\mu\text{g/mL}$ fue en el análisis multivariante el único factor asociado a la remisión histológica, y de todos los pacientes con niveles > 15 $\mu\text{g/mL}$ más del 70% presentaban remisión histológica⁵⁶. Similares resultados se obtuvieron también en otro estudio de diseño muy parecido con adalimumab, asociándose en el análisis univariante la remisión histológica a un punto de corte de $\geq 16,2$ $\mu\text{g/mL}$, aunque el porcentaje de pacientes con remisión histológica era el 30%, mucho menor que en el estudio previo con infliximab⁵⁷. Otro trabajo independiente que en esta ocasión evaluó vedolizumab también obtuvo resultados parecidos: los pacientes con remisión histológica (Nancy ≤ 1) tenían una

mediana de niveles de vedolizumab de 31,5 µg/mL y los que mantenían cualquier grado de actividad histológica, 15 µg/mL ($p = 0,02$). Un mayor cuartil de niveles de vedolizumab se asoció a un mayor porcentaje de remisión histológica, aunque no llegó a obtenerse significación estadística ($p = 0,10$), probablemente por el reducido tamaño de la muestra, de solo 31 pacientes⁵⁸.

■ TECNOLOGÍAS EMERGENTES EN LA EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD HISTOLÓGICA

En la última década se han venido desarrollando nuevas y prometedoras tecnologías aplicadas a la endoscopia que presumiblemente mejorarán sustancialmente la evaluación endoscópica de los pacientes con colitis ulcerosa. Recordamos, como ya comentamos en un apartado anterior, que la correlación entre los hallazgos endoscópicos y la histología no es buena, lo que en parte pudiera ser debido a que los índices endoscópicos más extendidos para la evaluación endoscópica, como el índice de Mayo, fueron desarrollados cuando solo se disponía de endoscopios con luz blanca y definición estándar. Actualmente es habitual disponer en las unidades de endoscopia de endoscopios mucho más avanzados con imagen en alta definición o con tecnología de cromoendoscopia virtual o de magnificación.

Un nuevo índice endoscópico denominado PICaSSO (*Paddington International Virtual ChromoendoScopy ScOre*) ha sido recientemente desarrollado y validado; está basado en cromoendoscopia virtual con tecnología i-scan y ha mostrado una muy buena correlación con la actividad histológica, incluyendo buena capacidad discriminativa para diferenciar formas quiescentes de colitis de la actividad histológica leve^{59,60}.

Otra tecnología interesante es la endomicroscopía láser confocal. Esta técnica permite un análisis histológico “*in vivo*” mediante la visualización de los vasos sanguíneos o las criptas glandulares entre otros elementos histológicos. La literatura científica acerca de la utilidad de esta tecnología es cada vez mayor, y se ha comprobado su utilidad en predecir remisión histológica⁶¹. A pesar de ello se trata de una tecnología cara, muy poco extendida y que requiere un alto nivel de entrenamiento y experiencia en su aplicación e interpretación de los hallazgos, lo que condiciona que a día de hoy aún sea una tecnología limitada, disponible solo en determinados centros.

CONCLUSIONES

Los objetivos terapéuticos en el tratamiento de la CU han ido evolucionando desde el control de los síntomas hasta el control de la inflamación; en el momento actual la curación mucosa endoscópica es uno de los principales objetivos. Se ha demostrado la persistencia de inflamación microscópica en las biopsias de colon de pacientes con colonoscopia normal y esta actividad histológica se ha relacionado con un mayor riesgo de recaídas, hospitalizaciones, colectomía y cáncer de colon. En los últimos años, en parte gracias a la aparición de nuevos índices histológicos validados con definiciones más claras de mejoría y remisión, la actividad histológica empieza a considerarse un objetivo terapéutico secundario en los ensayos clínicos e, incipientemente, en la práctica clínica. Sin embargo, para su incorporación definitiva en la toma de decisiones y el manejo clínico de la CU, aún se requieren grandes estudios prospectivos a largo plazo que demuestren de manera mucho más sólida que el alcanzar la remisión histológica en pacientes ya en remisión clínica y endoscópica supone un claro beneficio para modificar la historia natural de la enfermedad. No obstante, teniendo en cuenta que la actividad histológica ya comienza a ser un objetivo más que se debe analizar en los ensayos clínicos de los nuevos fármacos en desarrollo para la CU, el futuro apunta a que alcanzar la remisión histológica en nuestros pacientes irá teniendo cada vez más importancia. Además, sería deseable un esfuerzo internacional de uniformización y estandarización que permita aclarar todos estos conceptos y definiciones. Como herramienta de ayuda en nuestra práctica clínica para evaluar la actividad histológica disponemos de la calprotectina fecal, cada vez más cotidiana, y sobre la que existe evidencia de su utilidad para predecir remisión histológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017; 389 (10080): 1756-70.
2. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, *et al*. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110 (9): 1324-38.
3. Park S, Abdi T, Gentry M, Laine L. Histological Disease Activity as a Predictor of Clinical Relapse Among Patients With Ulcerative Colitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111 (12): 1692-701.

4. Bryant RV, Burger DC, Delo J, Walsh AJ, Thomas S, Von Herbay A, *et al.* Beyond endoscopic mucosal healing in UC: Histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut*. 2016; 65 (3): 408-14.
5. Dal Buono A, Roda G, Argollo M, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Histological healing: should it be considered as a new outcome for ulcerative colitis? *Expert Opin Biol Ther*. 2020; 20 (4): 407-12.
6. Hefti MM, Chessin DB, Harpaz NH, Steinhagen RM, Ullman TA. Severity of Inflammation as a Predictor of Colectomy in Patients With Chronic Ulcerative Colitis. *Dis Colon Rectum*. 2009; 52 (2): 193-7.
7. Bryant RV, Winer S, Riddell RH. Systematic review: Histological remission in inflammatory bowel disease. Is "complete" remission the new treatment paradigm? An IOIBD initiative. *J Crohns Colitis*. 2014; 8 (12): 1582-97.
8. Villanacci V, Antonelli E, Reboldi G, Salemme M, Casella G, Bassotti G. Endoscopic biopsy samples of naïve "colitides" patients: Role of basal plasmacytosis. *J Crohns Colitis*. 2014; 8 (11): 1438-43.
9. Bitton A, Peppercorn MA, Antonioli DA, Niles JL, Shah S, Bousvaros A, *et al.* Clinical, biological, and histologic parameters as predictors of relapse in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2001; 120 (1): 13-20.
10. Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, *et al.* European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2013; 7 (10): 827-51.
11. Peyrin-Biroulet L, Bressenot A, Kampman W. Histologic Remission: The Ultimate Therapeutic Goal in Ulcerative Colitis? *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12 (6): 929-34.
12. Mosli MH, Parker CE, Nelson SA, Baker KA, MacDonald JK, Zou G, *et al.* Histologic scoring indices for evaluation of disease activity in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 2014 (8).
13. Truelove SC, Richards WCD. Biopsy Studies in Ulcerative Colitis. *BMJ*. 1956; 1 (4979): 1315-22.
14. Geboes K, Riddell R, Öst A, Jensfelt B, Persson T, Löfberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut*. 2000; 47 (3): 404-9.
15. Marchal Bressenot A, Riddell RH, Boulagnon-Rombi C, Reinisch W, Danese S, Schreiber S, *et al.* Review article: The histological assessment of disease activity in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42 (8): 957-67.
16. Irani NR, Wang LM, Collins GS, Keshav S, Travis SPL. Correlation between endoscopic and histological activity in ulcerative colitis using validated indices. *J Crohns Colitis*. 2018; 12 (10): 1151-7.
17. Mosli MH, Feagan BG, Zou G, Sandborn WJ, D'Haens G, Khanna R, *et al.* Reproducibility of histological assessments of disease activity in UC. *Gut*. 2015; 64 (11): 1765-73.

18. Jauregui-Amezaga A, Geerits A, Das Y, Lemmens B, Sagaert X, Bessissow T, *et al.* A Simplified Geboes Score for Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2017; 11 (3): 305-13.
19. Lemmens B, Arijis I, Van Assche G, Sagaert X, Geboes K, Ferrante M, *et al.* Correlation between the endoscopic and histologic score in assessing the activity of ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19 (6): 1194-201.
20. Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulagnon-Rombi C, Bastien C, Cahn V, Cadiot G, *et al.* Development and validation of the Nancy histological index for UC. *Gut*. 2017; 66 (1): 43-9.
21. Mosli MH, Feagan BG, Zou G, Sandborn WJ, D'Haens G, Khanna R, *et al.* Development and validation of a histological index for UC. *Gut*. 2017; 66 (1): 50-8.
22. Villanacci V, Baert F, Cornillie F, De Hertogh G, Panés J. Challenges faced by cross-sectional imaging and histological endpoints in clinical trials. *J Crohns Colitis*. 2017; 11: S586-92.
23. Magro F, Lopes J, Borralho P, Lopes S, Coelho R, Cotter J, *et al.* Comparison of different histological indexes in the assessment of UC activity and their accuracy regarding endoscopic outcomes and faecal calprotectin levels. *Gut*. 2019; 68 (4): 594-603.
24. Shi HY, Chan FKL, Chan AWH, Higashimori A, Kyaw M, Ching JYL, *et al.* Accuracy of faecal immunochemical test to predict endoscopic and histological healing in ulcerative colitis: A prospective study based on validated histological scores. *J Crohns Colitis*. 2017; 11 (9): 1071-7.
25. D'Amico F, Bonovas S, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Review article: faecal calprotectin and histologic remission in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51 (7): 689-98.
26. Christensen B, Hanauer SB, Erlich J, Kassim O, Gibson PR, Turner JR, *et al.* Histologic Normalization Occurs in Ulcerative Colitis and Is Associated With Improved Clinical Outcomes. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15 (10): 1557-1564.e1.
27. Cushing KC, Tan W, Alpers DH, Deshpande V, Ananthakrishnan AN. Complete histologic normalisation is associated with reduced risk of relapse among patients with ulcerative colitis in complete endoscopic remission. *Aliment Pharmacol Ther*. 2020; 51 (3): 347-55.
28. Lobatón T, Bessissow T, De Hertogh G, Lemmens B, Maedler C, Van Assche G, *et al.* The Modified Mayo Endoscopic Score (MMES): A New Index for the Assessment of Extension and Severity of Endoscopic Activity in Ulcerative Colitis Patients. *J Crohns Colitis*. 2015; 9 (10): 846-52.
29. Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: What does it mean? *Gut*. 1991; 32 (2): 174-8.
30. Barreiro-de Acosta M, Vallejo N, De La Iglesia D, Uribarri L, Bastón I, Ferreiro-Iglesias R, *et al.* Evaluation of the risk of relapse in ulcerative colitis according to the degree of mucosal healing (Mayo 0 vs 1): A longitudinal cohort study. *J Crohns Colitis*. 2016; 10 (1): 13-9.
31. Ozaki R, Kobayashi T, Okabayashi S, Nakano M, Morinaga S, Hara A, *et al.* Histological risk factors to predict clinical relapse in ulcerative colitis with endoscopically normal mucosa. *J Crohns Colitis*. 2018; 12 (11): 1288-94.

32. Guardiola J, Lobatón T, Rodríguez-Alonso L, Ruiz-Cerulla A, Arajol C, Loayza C, *et al.* Fecal Level of Calprotectin Identifies Histologic Inflammation in Patients With Ulcerative Colitis in Clinical and Endoscopic Remission. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12 (11): 1865-70.
33. Molander P, Sipponen T, Kemppainen H, Jussila A, Blomster T, Koskela R, *et al.* Achievement of deep remission during scheduled maintenance therapy with TNF α -blocking agents in IBD. *J Crohns Colitis.* 2013; 7 (9): 730-5.
34. Lobatón T, Bessissow T, Ruiz-Cerulla A, De Hertogh G, Bisschops R, Guardiola J, *et al.* Prognostic value of histological activity in patients with ulcerative colitis in deep remission: A prospective multicenter study. *United Eur Gastroenterol J.* 2018; 6 (5): 765-72.
35. Zenlea T, Yee EU, Rosenberg L, Boyle M, Nanda KS, Wolf JL, *et al.* Histology grade is independently associated with relapse risk in patients with ulcerative colitis in clinical remission: A prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2016.
36. Bessissow T, Lemmens B, Ferrante M, Bisschops R, Van Steen K, Geboes K, *et al.* Prognostic value of serologic and histologic markers on clinical relapse in ulcerative colitis patients with mucosal healing. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107 (11): 1684-92.
37. Guardiola J, Arajol C, Armuzzi A. Is histologic remission in ulcerative colitis ready for prime time? *Dig Liver Dis.* 2017; 49 (12): 1334-5.
38. Velayos FS, Loftus E, Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, *et al.* Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology.* 2006 Jun [cited 2013 May 23]; 130 (7): 1941-9.
39. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, *et al.* Severity of Inflammation Is a Risk Factor for Colorectal Neoplasia in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2004; 126 (2): 451-9.
40. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, *et al.* Histologic Inflammation Is a Risk Factor for Progression to Colorectal Neoplasia in Ulcerative Colitis: A Cohort Study. *Gastroenterology.* 2007; 133 (4): 1099-105.
41. Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, Sedrak MS, McCullom NE, Bunnag AP, *et al.* Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: A case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11 (12): 1601-1608.e4.
42. Flores BM, O'Connor A, Moss AC. Impact of mucosal inflammation on risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2017; 86 (6): 1006-1011.e8.
43. Battat R, Duijvestein M, Guizzetti L, Choudhary D, Boland BS, Dulai PS, *et al.* Histologic Healing Rates of Medical Therapies for Ulcerative Colitis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Am J Gastroenterol.* 2019; 114 (5): 733-45.
44. Arijis I, De Hertogh G, Lemmens B, Van Lommel L, De Bruyn M, Vanhove W, *et al.* Effect of vedolizumab (anti- $\alpha 4\beta 7$ -integrin) therapy on histological healing and mucosal gene expression in patients with UC. *Gut.* 2018; 67 (1): 43-52.

45. Truelove SC. Treatment of ulcerative colitis with local hydrocortisone hemisuccinate sodium: A report on a controlled therapeutic trial. *Br Med J*. 1958; 2 (5104): 1072-7.
46. Geboes K, Rutgeerts P, Olson A, *et al*. Infliximab Results in Reduction of Inflammation and Inflammatory Markers in the Mucosa of Ulcerative Colitis Patients. *Am J Gastroenterol*. 2005; 100: S292-S293.
47. Haens GD, Sandborn WJ, Feagan BG, Geboes K, Hanauer SB, Irvine EJ, *et al*. A Review of Activity Indices and Efficacy End Points for Clinical Trials of Medical Therapy in Adults With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2007; 763-86.
48. US Food and Drug Administration. Ulcerative Colitis: Clinical Trial Endpoints Guidance for Industry. 2016.
49. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanss J, *et al*. Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019; 381 (13): 1201-14.
50. Peyrin-Biroulet L, Feagan B, Pai R, Boruvka A, Oh Y, Scherl A, *et al*. P069 Correlation Between Histologic Indices and Ulcerative Colitis Activity Measures Among Patients in the HICKORY (Etrolizumab) Open-Label Induction Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2019; 114 (1): S18-S18.
51. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus E V, Danese S, Colombel JF, Törüner M, *et al*. Vedolizumab versus Adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2019; 381 (13): 1215-26.
52. Feagan BG, Sandborn WJ, D'Haens G, *et al*. P544 Histological remission following ozanimod treatment is associated with concurrent clinical remission and endoscopic mucosal healing: Results from the TOUCHSTONE study. *J Crohns Colitis*. 2018; 12 (1): S381.
53. Sands BE, Sandborn WJ, Feagan BG, Lichtenstein GR, Zhang H, Strauss R, *et al*. Peficitinib, an Oral Janus Kinase Inhibitor, in Moderate-to-severe Ulcerative Colitis: Results From a Randomised, Phase 2 Study. *J Crohns Colitis*. 2018; 1158-69.
54. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Zhang J, Chiorean M, Vermeire S, Lee SD, *et al*. Efficacy and Safety of Etirasimod in a Phase 2 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020; 158 (3): 550-61.
55. Katsanos KH, Papamichael K, Christodoulou DK, Cheifetz AS. Histological healing beyond endoscopic healing in ulcerative colitis: Shall we target the "ultra-deep" remission? *Dig Liver Dis*. 2017; 49 (12): 1332-3.
56. Papamichael K, Rakowsky S, Rivera C, Cheifetz AS, Osterman MT. Infliximab trough concentrations during maintenance therapy are associated with endoscopic and histologic healing in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47 (4): 478-84.
57. Juncadella A, Papamichael K, Vaughn BP, Cheifetz AS. Maintenance Adalimumab Concentrations Are Associated with Biochemical, Endoscopic, and Histologic Remission in Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci*. 2018; 63 (11): 3067-73.

58. Pouillon L, Rousseau H, Busby-Venner H, De Carvalho Bittencourt M, Choukour M, Gauchotte G, *et al.* Vedolizumab Trough Levels and Histological Healing during Maintenance Therapy in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2019; 13 (8): 970-5.
59. Iacucci M, Daperno M, Lazarev M, Arsenascu R, Tontini GE, Akinola O, *et al.* Development and reliability of the new endoscopic virtual chromoendoscopy score: the PICaSSO (Paddington International Virtual ChromoendoScopy ScOre) in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc*. 2017; 86 (6): 1118-1127.e5.
60. Trivedi PJ, Kiesslich R, Hodson J, Bhala N, Boulton RA, Cooney R, *et al.* The Paddington International Virtual Chromoendoscopy Score in ulcerative colitis exhibits very good inter-rater agreement after computerized module training: a multicenter study across academic and community practice (with video). *Gastrointest Endosc*. 2018; 88 (1): 95-106.e2.
61. Iacucci M, Cannatelli R, Gui X, Zardo D, Bazarova A, Gkoutos GV, *et al.* Assessment of Endoscopic Healing by Using Advanced Technologies Reflects Histological Healing in Ulcerative Colitis. *J Crohns Colitis*. 2020; 1-8.

CAPÍTULO 2

Anti-TNF en el tratamiento de la colitis ulcerosa. ¿Siguen siendo la primera opción? ¿Hay diferencias entre los distintos anti-TNF?



AUTORES:

Jesús Martínez Cadilla

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo

Eva Martí Marqués

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Lucus Augusti. Lugo

RESUMEN

En los últimos 20 años el panorama terapéutico de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha experimentado dos grandes cambios, por una parte, la aparición del primer tratamiento biológico, el anti-TNF α infliximab (IFX), y por otra la irrupción de nuevas moléculas con mecanismo no anti-TNF.

A día de hoy no contamos con los conocimientos necesarios para ofrecer con la suficiente evidencia un tratamiento “a medida” para cada paciente y esta carencia hace que la elección de una terapia biológica en la colitis ulcerosa moderada grave sea un reto.

En este capítulo revisaremos las situaciones clínicas en la colitis ulcerosa (CU), donde debemos seguir pensando en los anti-TNF como primera opción, aportando los argumentos que nos llevan a realizar esta elección e indicando si existen diferencias sustanciales que se deban tener en cuenta entre los distintos anti-TNF.

■ INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) es una inflamación crónica de la mucosa del colon que presenta un curso clínico con brotes de actividad y periodos de remisión.

Tradicionalmente, el objetivo del tratamiento de la CU se centró en lograr la remisión de los síntomas, pero este es insuficiente para disminuir las tasas de hospitalización y colectomía si no va acompañado de metas más ambiciosas como la curación mucosa e histológica¹.

Para alcanzar estos objetivos es preciso, en algunos pacientes, el uso de fármacos biológicos como los anti-TNF, que controlen inicialmente la inflamación y puedan mantenerla en el tiempo para intentar modificar la historia natural de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Teniendo en cuenta la experiencia adquirida en el manejo de los anti-TNF en la CU, la aparición de los biosimilares y su buen perfil de seguridad, nos hemos planteado si las nuevas moléculas contra dianas terapéuticas distintas al TNF α han llegado para sustituir a los anti-TNF.

La falta de algoritmos con suficiente evidencia que integren los nuevos fármacos en el manejo de los distintos escenarios en la CU nos obliga a redefinir la posición de los anti-TNF.



■ ¿SIGUEN SIENDO LA PRIMERA OPCIÓN LOS ANTI-TNF EN LA COLITIS ULCEROSA?

Escenarios clínicos de la CU donde tenemos que seguir pensando en los anti-TNF como primera opción

Los anti-TNF infliximab (IFX), adalimumab (ADA) y golimumab (GOL) han sido durante años los únicos tratamientos biológicos disponibles para el tratamiento de la CU y han demostrado ser eficaces tanto en la inducción como en el mantenimiento de la remisión de la CU moderada-grave en distintos escenarios.

El escenario del paciente hospitalizado con CU moderada-grave y corticorrrefractaria no es excepcional y necesita de una actuación terapéutica eficaz que evite la cirugía. La eficacia de infliximab en la CU se comprobó por primera vez en pacientes diagnosticados de colitis ulcerosa grave corticorrrefractaria mediante un estudio multicéntrico controlado, aleatorizado y doble ciego que comparaba IFX con placebo. Los autores encontraron que un 67% de los pacientes tratados con placebo fueron colectomizados en comparación con el 29% de los tratados con IFX ($p = 0,017$)² y cuando vieron los resultados a tres años observaron que el 50 % de los pacientes tratados con IFX y el 76 % de los tratados con placebo ($p = 0,012$) habían sido operados³.

Otros estudios observacionales arrojan resultados similares sobre la eficacia de IFX en la colitis ulcerosa corticorresistente⁴ y tanto en las guías de la European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO) como las del American College of Gastroenterology (ACG) avalan la utilización de IFX en este escenario^{5,6}.

El escenario de pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave no hospitalizados, refractarios a corticoides o inmunosupresores es el más frecuente en la práctica clínica diaria y esta nos muestra que los anti-TNF siguen siendo unos fármacos eficaces en este escenario⁷.

En los dos estudios ACT con diseños multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo que incluían a pacientes similares a este escenario, los resultados concluyen que IFX es un fármaco eficaz y seguro para inducir y mantener la respuesta clínica y la remisión, así como para minimizar el empleo de corticoides⁸. Cuando se prolongó el estudio ACT a tres años, confirmaron los resultados de la eficacia de IFX a largo plazo, con una remisión mantenida superior al 75%⁹; trabajos posteriores ratificaron la eficacia de IFX en la reducción de las tasas de colectomía a largo plazo¹⁰.

Seow *et al.*, en un estudio que incluye a 115 pacientes dentro de un mismo centro, encuentra mejores resultados en los pacientes tratados con IFX con CU moderada no hospitalizados que en los pacientes con CU grave y hospitalizados. En la semana 54 las tasas de respuesta fueron del 60% en los no hospitalizados y del 29% en los hospitalizados ($p = 0,003$), las tasas de remisión también fueron mayores en los no hospitalizados (45%) comparado con el 19% de los hospitalizados ($p = 0,009$)¹¹.

El escenario clínico de brote agudo grave de colitis ulcerosa es donde el IFX tiene mayor relevancia y es tratado en un capítulo aparte de este libro.

El escenario clínico de la corticodependencia es frecuente en la evolución de la colitis ulcerosa y estos pacientes presentan importantes efectos secundarios por el uso crónico de esteroides, como osteoporosis o diabetes. Este escenario afecta a casi el 30% de los enfermos con EI que precisan corticoides para controlar un brote de la enfermedad, en el que no siempre podemos utilizar las tiopurinas, tanto por ineficacia como por intolerancia¹².

En un trabajo que evaluó la eficacia de IFX en un grupo de 20 pacientes con CU y corticodependencia, refractarios o intolerantes a la azatiopina (AZA) encontraron mayores tasas de remisión (90%) en el grupo de pacientes tratados con IFX que en el grupo de los pacientes tratados con corticoides (80%)¹³.

Dos publicaciones españolas valoraron la eficacia de los anti-TNF en este escenario. Por una parte Barreiro *et al.*, en un estudio abierto prospectivo, evaluó la eficacia clínica y endoscópica de IFX en 17 pacientes con CU corticodependiente, todos ellos refractarios o intolerantes a AZA, y tras un seguimiento de dos años encontraron una remisión clínica y endoscópica superior al 50%¹⁴; por otra parte Sierra *et al.*, en un estudio multicéntrico, abierto y retrospectivo, que incluía a 37 pacientes con CU corticodependientes y cuyo objetivo era evaluar la eficacia clínica de ADA, encontraron que el 48% de los pacientes alcanzaron curación mucosa¹⁵.

Por lo tanto, en la corticodependencia los anti-TNF son una alternativa que se debe tener en cuenta como aconsejan las guías de la ECCO⁵, pero todavía se necesitan estudios más específicos con criterios bien definidos de inclusión que nos ayuden a seleccionar mejor los fármacos en este escenario¹⁶.

Otros escenarios clínicos

En la proctitis refractaria los datos de eficacia de los anti-TNF son escasos y los resultados con AZA indican que solo mantienen la respuesta clínica una quinta



parte de los pacientes¹⁷. En una serie francesa de 400 pacientes, donde 13 de ellos con proctitis refractarias fueron tratados con IFX, encontraron unos resultados muy satisfactorios ya que alcanzaron la remisión tras la inducción en el 69% de los pacientes y esta se mantuvo al año en más del 80%¹⁸.

La reservoritis es una complicación que ocurre en más del 50% de los pacientes tras una proctocolectomía total con ileoanastomosis ileoanal con reservorio; un 10% de estos pacientes desarrolla una reservoritis crónica.

Dos estudios retrospectivos multicéntricos (uno belga con 28 pacientes y otro del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), con 32 pacientes, valoran la eficacia de IFX en esta situación; el grupo belga encuentra una respuesta clínica completa en la semana 10 en el 32% de los pacientes y durante el seguimiento de media 20 meses el 56% mantiene la respuesta; la serie publicada por el grupo español encuentra que el 21% de los pacientes alcanza una respuesta clínica completa en la semana 8 y en la semana 52 mantienen la respuesta en el 27%^{19,20}.

En un reciente documento de GETECCU sobre la reservoritis en la CU concluyen que los anti-TNF, ADA e IFX se recomiendan en pacientes con reservoritis en los que han fracasado los antibióticos y la budesonida²¹.

Razones por las que tenemos que seguir pensando en los anti-TNF como primera opción en el tratamiento de la colitis ulcerosa

1. Por el conocimiento adquirido en la optimización de los anti-TNF. Los anti-TNF tienen una elevada eficacia clínica, pero en un tercio de pacientes fracasan en la inducción de la remisión (fallo primario) y en casi la mitad esta pérdida de eficacia ocurre tras un periodo de respuesta (fallo secundario).

El progresivo conocimiento de los mecanismos por los que fracasan este grupo de fármacos es uno de los principales argumentos para seguir pensando en ellos como primera opción de tratamiento en la CU, ya que nos permite elaborar estrategias para optimizarlos y prolongar su eficacia en el tiempo.

El manejo de estas pérdidas de eficacia nos ha llevado a valorar la medición de los niveles séricos de IFX y ADA y de los anticuerpos que generan, como una herramienta capaz de monitorizar individualmente al paciente (ya que el aclaramiento

de los anti-TNF tiene una alta variabilidad interindividual), para añadir un parámetro objetivo que nos permita tomar decisiones terapéuticas que tengan un impacto en los costes, en la durabilidad y en la seguridad del fármaco.

La respuesta clínica de los anti-TNF está condicionada entre otros elementos por la presencia de anticuerpos que aumentan el aclaramiento del fármaco, disminuyendo su concentración en sangre y la eficacia del biológico. Existe una asociación directa entre los niveles de fármaco anti-TNF en sangre y la eficacia de este; así niveles altos de anti-TNF consiguen objetivos más exigentes como la curación endoscópica e histológica y niveles bajos o indetectables del fármaco se asocian a un aumento de efectos secundarios relacionados con la inmunogenicidad y el fallo del fármaco²².

Los niveles óptimos de los anti-TNF están aún por definir en cada situación clínica particular, el objetivo en el futuro será individualizar la “ventana terapéutica” adecuada del anti-TNF tanto durante la inducción como durante el mantenimiento de la remisión. No tenemos hasta el momento estudios prospectivos en este sentido, los análisis retrospectivos postulan rangos de niveles entre 6 y 10 µgr/ml para IFX y entre 8 y 12 µgr/ml para ADA para conseguir objetivos más exigentes como la curación mucosa²³.

Sabemos que la optimización de los anti-TNF guiada por la monitorización farmacológica basada en los niveles de fármacos y presencia de Ac, tiene una mejor relación coste-eficacia que la intensificación empírica basada en la reaparición de los síntomas para la prevención del fallo secundario²⁴.

Existen dos estrategias basadas en la monitorización de niveles en pacientes que están en tratamiento con anti-TNF y que buscan prevenir la pérdida de eficacia tanto primaria como secundaria del fármaco. En una monitorizamos los niveles del fármaco y la presencia de anticuerpos cuando reaparece la clínica; es la **estrategia reactiva (ER)** y es la usada habitualmente en la práctica clínica. La segunda estrategia precisa de la monitorización a intervalos regulares, independientemente de la clínica, con el fin de buscar un rango de concentración específico del fármaco que nos permita alcanzar objetivos más ambiciosos que la remisión clínica; es la **estrategia proactiva (EP)**, que aún está emergiendo como guía para hacer más eficientes los anti-TNF²⁵.

En un estudio retrospectivo reciente en el que incluyeron a 205 pacientes compararon ambas estrategias; todos los pacientes fueron tratados con IFX y 56 pacientes siguieron la estrategia proactiva (EP). Valoraron como objetivos del estudio la necesidad de cirugía, hospitalización, discontinuación del tratamiento y curación mucosa. Durante el seguimiento de dos años los pacientes necesitaron escalar



el fármaco, con mayor frecuencia los que siguieron la EP vs. ER (76,8% vs. 25,5%; $P < 0,001$), los pacientes que siguieron la EP comparando con la ER precisaron menos cirugía (8,9% vs. 20,8%; $P = 0,032$) y presentaron mayores porcentajes de curación mucosa (73,2% vs. 38,9%; $P < 0,0001$). También encontraron en este trabajo que los porcentajes de anticuerpos contra IFX y los niveles infraterapéuticos fueron mayores en los pacientes con CU que en los pacientes con enfermedad de Crohn (EC)²⁶.

Para disminuir el desarrollo de inmunogenicidad en los anti-TNF se aconseja entre otras estrategias evitar los tratamientos episódicos y asociar inmunosupresores (con más evidencia para IFX en este último aspecto), pero a largo plazo el tratamiento combinado de anti-TNF con inmunosupresores, aumenta el riesgo de efectos secundarios, por ello el planteamiento de la EP tendría cabida para optimizar los niveles de anti-TNF en monoterapia; aunque son necesarios más estudios, podría ser útil en aquellos escenarios donde los inmunosupresores no se puedan administrar²⁷.

La ER tiene un papel claramente establecido en el contexto de la prevención del fallo secundario y la EP aún necesita responder a interrogantes con estudios prospectivos que resuelvan aspectos tales como cuándo aplicarla en la práctica clínica, cuáles son los niveles adecuados de fármaco en la fase de inducción-mantenimiento y los rangos de nivel en relación con los objetivos buscados o con el fenotipo del paciente. Otros aspectos que serán necesarios dilucidar son la elección de la técnica de referencia para la medición de niveles de fármaco y anticuerpos, los intervalos adecuados en los que realizar el seguimiento o cómo integrar factores predictivos en esta estrategia como son el peso del paciente o los niveles de albúmina²⁸.

Otro escenario en el que la optimización de los anti-TNF adquiere relevancia es en el manejo del reinicio del anti-TNF tras un prolongado periodo sin tratamiento. En un trabajo multicéntrico con 1.055 pacientes, evaluaron el riesgo de reactivación de pacientes con EC y CU que habían alcanzado la remisión con anti-TNF tras suspenderlo. Los autores concluyen que la suspensión del tratamiento anti-TNF tiene que ser individualizada en la práctica clínica, ya que aproximadamente la mitad de los pacientes que suspendieron el tratamiento presentaron una reactivación de la enfermedad. En este mismo estudio también identificaron dos aspectos relevantes: en primer lugar, los pacientes con una mayor edad y con tratamiento de mantenimiento con fármacos inmunosupresores tras la suspensión del anti-TNF se asociaban a un menor riesgo de reactivación, y el segundo aspecto es que la gran mayoría de pacientes (75%) a los que se readministró el tratamiento anti-TNF alcanzó nuevamente la remisión²⁹.

2. Por los conocimientos en la selección de los mejores candidatos a la terapia anti-TNF. Esta es otra herramienta de optimización del fármaco y para ello necesitamos conocer los factores predictores de respuesta al fármaco, de los cuales sabemos poco en la CU.

Se ha prestado atención a dos biomarcadores en la CU como predictores de la respuesta al tratamiento con anti-TNF. Por una parte la PCR, uno de los marcadores serológicos más utilizados aunque inespecífico, donde se ha visto que existe una correlación inversa entre valores altos de anti-TNF en sangre con valores bajos de PCR³⁰.

El otro biomarcador es la calprotectina fecal (CF), el más estudiado y que mejores resultados ha mostrado en la monitorización de la CU. Un estudio relaciona los niveles de calprotectina fecal de menos de 130 µg/g con una remisión mantenida y encontraron que los niveles superiores de 300 µg/g permiten predecir con elevada probabilidad una recaída en los siguientes cuatro meses en pacientes en tratamiento con anti-TNF, aunque el número de pacientes con CU en este trabajo era reducido³¹.

Iborra *et al.* realizaron un estudio de cohortes utilizando datos del registro ENELDA con el fin de evaluar la efectividad real del ADA en la CU e identificar los factores predictores de remisión. Se incluyeron 263 pacientes (87 naïve y 176 previamente expuestos al anti-TNF alfa). El grupo naïve demostró una mejor respuesta al tratamiento que el grupo expuesto a anti-TNF a corto plazo y al año ($p = 0,01$). También encontraron que la falta de respuesta primaria al tratamiento anti-TNF previo y la enfermedad grave fueron predictivos de una remisión clínica más pobre y cuando evaluaron la PCR y la CF encontraron que los niveles bajos de PCR y de CF basal fueron predictores de la remisión clínica, por lo que ambos podrían ser predictores de la efectividad del tratamiento³².

La optimización del fármaco en la fase de inducción es un aspecto que precisará más estudios en el futuro. En un trabajo observacional y multicéntrico que valora la optimización precoz de GLM antes de la semana 14 en aquellos pacientes con inadecuada respuesta al fármaco en la inducción, los autores encuentran que esta optimización consigue la respuesta clínica en dos tercios de los pacientes en la semana 14 y este beneficio clínico se mantiene en más de la mitad de los pacientes³³.

3. Por los conocimientos genéticos. La variabilidad genética individual influye en la respuesta y toxicidad de los fármacos. La búsqueda de marcadores genéticos individuales predictores de respuesta que nos permitan seleccionar el fármaco más apropiado para cada paciente no ha dado hasta el momento unos resultados



que avalen su utilización en la práctica clínica y que permita incluirlos en los algoritmos de decisión para iniciar un tratamiento biológico.

En este sentido un estudio multicéntrico investigó la susceptibilidad genética a la inmunogenicidad de infliximab y adalimumab en una cohorte de 1.284 pacientes y encontró una asociación con el haplotipo HLA-DQA1*05, independientemente del uso de inmunomodulador. Los autores advierten que se necesitan más estudios para determinar si estos hallazgos podrían ayudar a seleccionar a aquellos pacientes con alto riesgo de inmunogenicidad que se beneficiarían de ser candidatos a una terapia combinada³⁴.

4. Por el conocimiento del buen perfil de seguridad de los anti TNF, porque una proporción de pacientes va a precisar el uso de biológicos de manera continuada para lograr el control de la inflamación. Los dos efectos secundarios que más preocupan en el ámbito de la seguridad de los fármacos anti-TNF son las infecciones y las neoplasias. La experiencia durante estos últimos años nos dice que un cribado inicial del riesgo de los factores predisponentes con un seguimiento periodico contribuye a reducir los efectos secundarios.

Los anti-TNF no parecen tener un efecto carcinogénico celular directo y cuando estos fármacos son utilizados en monoterapia, no hay datos que indiquen que aumentan el riesgo de procesos neoplásicos, especialmente los linfoproliferativos que están más relacionados con los fármacos tiopurínicos y con la terapia combinada de anti-TNF con inmunosupresores³⁵. Tampoco se asocia el tratamiento anti-TNF a la recurrencia del tumor en pacientes con antecedentes de cáncer no cutáneo³⁶.

Se ha relacionado a los anti-TNF con el riesgo de tumores cutáneos, en concreto con el melanoma^{37,38}. En este sentido Singh *et al.*, en un metaanálisis, valora el riesgo de melanoma en pacientes con EI que seguían tratamiento con anti-TNF y encontraron que este era un 37% más elevado que en la población general, ajustado por edad y sexo, pero únicamente dos de los estudios incluidos evaluaron el riesgo de melanoma comparando pacientes en tratamiento con anti-TNF α con pacientes no expuestos a estos tratamientos y no encontraron diferencias (RR = 1,08, IC 95% = 0,59-1,96)³⁹.

Las infecciones son otros de los efectos secundarios que hay que tener en cuenta en los pacientes que siguen tratamiento con anti-TNF, sobre todo en los mayores de 50 años, pero conviene puntualizar que estas suelen producirse en escenarios donde esteroides o inmunosupresores se administran conjuntamente con los anti-TNF y los estudios han mostrado hallazgos contradictorios en el riesgo

de infecciones no oportunistas. Las infecciones oportunistas están asociadas al tratamiento con los anti-TNF al facilitar estos la pérdida del control inmunológico de infecciones crónicas previas o por una reactivación de una infección latente⁴⁰.

En el riesgo de reactivación de la tuberculosis es donde hemos aprendido a realizar una detección del riesgo previo al inicio del tratamiento biológico e indicar la profilaxis para evitar la activación de una tuberculosis latente. El Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) publicó sus primeras recomendaciones en 2003 y posteriormente fueron revisadas, conscientes de que el seguimiento de las recomendaciones disminuye pero no erradica los casos de TB⁴¹.

5. Por la experiencia en pacientes embarazadas y de seguridad a largo plazo de la exposición intrauterina a fármacos anti-TNF. Los estudios sobre seguridad de los anti-TNF indican que tienen un buen perfil de seguridad en las embarazadas, y son una opción que se debe tener en cuenta ya que hay pocos datos de seguridad en el embarazo con los nuevos fármacos biológicos ustekinumab y vedolizumab (que también son transportados a través de la placenta). El tofacitinib se ha demostrado que es teratogénico en animales y, como medida de precaución, está contraindicado durante el embarazo^{42,43,44}.

Los anti-TNF tienen la capacidad de cruzar la barrera placentaria a partir del segundo y tercer trimestre del embarazo, y aunque la recomendación es suspenderlos en el tercer trimestre, la evidencia disponible aconseja individualizar la decisión en cada paciente. En general los anti-TNF se consideran seguros durante todo el embarazo, sin objetivarse malformaciones congénitas u otros efectos adversos a corto y largo plazo^{45,46,47}.

Otra preocupación es el riesgo de infecciones en los niños expuestos intraútero a anti-TNF en tratamiento combinado o en monoterapia. Este aspecto es valorado en el estudio TEDDY, donde se incluyeron 841 niños de los cuales 388 estuvieron expuestos a fármacos anti-TNF y se hizo una mediana de seguimiento de 47 meses en el grupo expuesto y de 68 meses en el no expuesto. El estudio demostró que no existe un mayor riesgo de infecciones graves a corto ni largo plazo en hijos de mujeres con EII tratadas con anti-TNF durante la gestación o tres meses antes de la misma frente a mujeres no expuestas durante el embarazo a dichos fármacos⁴⁸.

6. Por razones económicas. Los fármacos biológicos representan un alto coste, sobre todo en el mantenimiento de la remisión de la CU, y son en muchos casos el único tratamiento médico efectivo y posible antes de la cirugía.



La irrupción de los fármacos biosimilares en la terapia de la EI en el año 2015 ha supuesto valorar la terapia biológica desde otros puntos de vista. Los fármacos biosimilares, aunque tienen la misma estructura que el fármaco original, no son idénticos a ellos y la aprobación para su uso exige que estas mínimas diferencias no afecten a la calidad, eficacia y seguridad del producto. Los biosimilares aparecen con el objetivo de proporcionar importantes ahorros de costes y una mayor accesibilidad al tratamiento.

La Agencia Europea del Medicamento aprobó en 2013 el biosimilar del infliximab (CT-P13) y posteriormente fueron aprobados biosimilares para adalimumab. Las sociedades científicas de gastroenterología europea y española apoyaron su uso para el tratamiento en pacientes adultos y pediátricos con enfermedad inflamatoria intestinal^{49,50}.

Aunque inicialmente la extrapolación de los resultados de eficacia y seguridad de los ensayos en reumatología a la EI fueron un tema de controversia, en la actualidad la eficacia, tanto durante la inducción como en el mantenimiento y en la seguridad han demostrado ser comparables al medicamento innovador de referencia^{51,52}.

7. Nuevas perspectivas para los anti-TNF, plantean el bloqueo combinado con dos anticuerpos monoclonales pero con distintas dianas buscando un efecto sinérgico. Una posible combinación de esta estrategia podría ser el bloqueo del TNF alfa con el bloqueo de la integrina $\alpha 4\beta 7$ (vedolizumab), aunque es necesario realizar estudios de seguridad y de eficacia⁵³.

Razones y escenarios clínicos en la colitis ulcerosa donde es razonable buscar alternativas a los anti-TNF como primera opción

Por supuesto en aquellas situaciones donde las contraindicaciones anti-TNF supongan un riesgo para el paciente, como en la insuficiencia cardíaca avanzada (NYHA clase III o IV) o en enfermedades desmielinizantes. Es necesario recordar que la estratificación individual del riesgo de complicaciones antes de iniciar una terapia biológica es la base para aumentar la seguridad de estos tratamientos y reducir las posibles complicaciones⁵⁴.

En aquellos pacientes diagnosticados previamente de melanoma los anti-TNF no son una buena opción para comenzar una terapia biológica por el mayor riesgo de esta neoplasia cutánea con los anti-TNF y por ser un tumor con alto riesgo de recurrencia⁵⁵.

Existen otras dos situaciones donde es necesario buscar alternativas a los anti-TNF como primera opción: por una parte, en aquellos pacientes donde el

estado inmunológico facilite el desarrollo de infecciones oportunistas; y por otra, en aquellos pacientes diagnosticados de EI a partir de la sexta década de la vida. En este rango de edad el manejo terapéutico es igual que en los pacientes jóvenes, pero debido a las comorbilidades y la polimedicación es necesario recurrir a planteamientos terapéuticos más cuidadosos. Dada la asociación del riesgo de infecciones oportunistas y neoplasias con el uso de anti-TNF en este grupo de edad, los datos contradictorios sobre la eficacia en los mayores y la mayor frecuencia de discontinuación de la terapia biológica en este grupo, los anti-TNF no son la mejor opción en este rango de edad⁵⁶.

■ ¿PODEMOS COMPARAR LOS ANTI-TNF CON OTROS BIOLÓGICOS NO ANTI-TNF?

Conocer la posición de los anti-TNF dentro de la estrategia terapéutica en la CU con estudios comparativos con otras dianas terapéuticas será el objetivo de estudios en los siguientes años. Los resultados de datos comparativos que tenemos provienen de confrontar los estudios pivotaes. Teniendo en cuenta que estos tienen distinto diseño y distinto tipo de pacientes nos proporcionan poca evidencia y los estudios comparativos en red aportan poca luz con resultados contradictorios⁵⁷.

Recientemente se ha publicado el primer ensayo clínico (estudio VARSITY) fase 3, doble ciego, randomizado y controlado, para comparar vedolizumab y ADA en adultos con colitis ulcerosa moderada-grave.

En este trabajo se compararon la eficacia y la seguridad de estas dos moléculas diferentes, tanto en mecanismo de acción como vía de administración. El estudio randomizó un total de 769 pacientes: 383 pacientes recibieron VDZ y 386 ADA.

En el trabajo, el vedolizumab consiguió tasas superiores de remisión clínica, y frente al adalimumab, en la semana 52, el 31,3% ($n = 120/383$) de los pacientes que recibieron VDZ alcanzaron la remisión clínica en comparación con el 22,5% ($n = 87/386$) de los pacientes tratados con ADA; la diferencia fue estadísticamente significativa ($p = 0,0061$). Sin embargo, cuando se valoró la remisión libre de corticosteroides, se alcanzó en mayor medida en el grupo de pacientes con ADA (21,8% frente al 12,6% con VDZ).

La tasa de acontecimientos adversos graves, incluidas las infecciones, fueron menores en los pacientes tratados con vedolizumab que en los pacientes tratados con adalimumab (ADA 34,6% frente a un 23,4% para VDZ)⁵⁸.



Una revisión sistemática en red no encontró diferencias en la inducción, remisión y curación mucosa en pacientes con CU moderada-grave al comparar vedolizumab y adalimumab en pacientes previamente tratados con anti-TNF⁵⁹.

■ ¿HAY DIFERENCIAS ENTRE LOS DISTINTOS ANTI-TNF?

Los tres fármacos anti-TNF aprobados para la colitis ulcerosa (IFX, ADA y GOL) actúan sobre un mismo punto, el bloqueo del TNF α , pero cada uno de ellos presenta características diferenciadoras que influyen en factores tan relevantes y diversos como son la aparición de inmunogenicidad o la cumplimentación terapéutica por parte del paciente, aspecto que finalmente nos hará decantarnos por uno u otro en función del escenario clínico en que nos encontremos.

A nivel molecular, IFX es un anticuerpo monoclonal quimérico recombinante, formado por una región constante IgG1 humana y regiones variables de origen murino; ADA es una inmunoglobulina recombinante totalmente humana IgG1, y GOL es un anticuerpo monoclonal transgénico IgG1 con una mayor afinidad por el TNF α y una mayor estabilidad conformacional que los anteriores.

El mecanismo de acción de los anti-TNF es complejo y no ha sido totalmente esclarecido, pero todos ellos actúan uniéndose tanto al TNF α soluble como al de membrana, provocando, sobre todo con esta segunda unión, una inducción de la apoptosis de las células inflamatorias, entre otras reacciones. La capacidad del GOL para inducir la apoptosis a través de este TNF α transmembrana parece menor que la de IFX o ADA, lo cual podría ser la causa de que dicho fármaco sea menos eficaz en enfermedades granulomatosas como la enfermedad de Crohn⁶⁰.

Por lo que respecta a su **dosis y vía de administración**, IFX se administra de forma endovenosa, y la dosis estándar es de 5 mg/kg de peso en semanas 0, 2 y 6 para la inducción y cada 8 semanas como mantenimiento. ADA se administra vía subcutánea en dosis de 160 y 80 mg en semanas 0 y 2, respectivamente (inducción), realizándose el mantenimiento posterior con 40 mg cada 2 semanas. Finalmente, GOL es un fármaco de administración también subcutánea, con dosis iniciales de inducción de 200 y 100 mg en semanas 0 y 2, respectivamente, mientras que el mantenimiento se lleva a cabo con 50 mg cada 4 semanas (o 100 mg cada 4 semanas en pacientes de peso ≥ 80 kg). En todos ellos pueden llevarse a cabo intensificaciones (bien con aumento de dosis, bien con acortamiento del intervalo entre administraciones) en caso de respuesta parcial o pérdida de respuesta.

En cuanto a su **eficacia**, los tres anti-TNF han demostrado ser efectivos en la colitis ulcerosa, tanto en los estudios pivotaes como en la práctica clínica real, pero también aquí existen algunas diferencias entre ellos. En la tabla 2.1 se resumen los resultados obtenidos por estos tres fármacos en cuanto a inducción y mantenimiento de respuesta y remisión clínica en los principales ensayos clínicos que sirvieron para su aprobación en esta enfermedad (conviene destacar que en todos ellos la comparación se hizo frente a placebo, siendo los pacientes incluidos en casi todos naïve a anti-TNF)^{8,61,62}.

TABLA 2.1. Resultados de los principales ensayos de anti-TNF en colitis ulcerosa				
INDUCCIÓN				
Fármaco	Ensayo	Anti-TNF previo	Respuesta	Remisión
Infliximab	ACT 1	Naïve	IFX 84/121 (69%) PBO 45/121 (37%)	IFX 47/121 (39%) PBO 18/121 (15%)
	ACT 2	Naïve	IFX 78/121 (64%) PBO 36/123 (29%)	IFX 41/121 (34%) PBO 7/123 (6%)
Adalimumab	ULTRA 1	Naïve	ADA 71/130 (55%) PBO 67/130 (45%)	ADA 24/130 (18%) PBO 12/130 (9%)
	ULTRA 2	Naïve	ADA 89/150 (59%) PBO 56/145 (39%)	ADA 32/150 (21%) PBO 16/145 (11%)
		No naïve	ADA 36/98 (37%) PBO 29/101 (29%)	ADA 9/98 (9%) PBO 7/101 (7%)
Golimumab	PURSUIT-SC	Naïve	GLM 133/257 (52%) PBO 76/256 (30%)	GLM 48/257 (19%) PBO 16/256 (6%)
MANTENIMIENTO				
Infliximab	ACT 1	Naïve	IFX 55/121 (45%) PBO 24/121 (20%)	IFX 42/121 (35%) PBO 20/121 (16%)
Adalimumab	ULTRA 2	Naïve	ADA 55/150 (37%) PBO 35/145 (24%)	ADA 33/150 (22%) PBO 18/145 (12%)
		No naïve	ADA 20/98 (20%) PBO 10/101 (10%)	ADA 10/98 (10%) PBO 3/101 (3%)
Golimumab	PURSUIT-M	Naïve	GLM 72/153 (47%) PBO 49/156 (31%)	GLM 51/153 (33%) PBO 35/156 (22%)

Ante la ausencia de estudios “head-to-head” para alcanzar una comparación al menos indirecta de la efectividad de los fármacos biológicos en la EI, en los últimos años se han llevado a cabo varias revisiones sistemáticas y metaanálisis en red, de los cuales



cabe destacar el desarrollado por Vickers *et al.*⁵⁹, del que se desprende que en pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave naïve a anti-TNF, IFX demostró una mejoría significativa en la inducción de respuesta, remisión clínica y curación mucosa respecto a ADA; no así respecto a GOL. En esta misma línea, otro metaanálisis en red dirigido a evaluar la inducción y el mantenimiento de la curación mucosa en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal⁶³, detectó, en la comparación por pares, que la terapia con ADA era inferior a IFX (OR 0,45, IC 95% 0,25-0,82) y a la combinación de IFX-AZA (OR 0,32, IC 95% 0,12-0,84) a la hora de inducir curación mucosa en los pacientes con colitis ulcerosa (se vio también una tendencia de la combinación IFX-AZA a ser mejor que GOL, sin alcanzar la significación estadística). En cuanto al mantenimiento de esta curación mucosa, todos los tratamientos fueron estadísticamente superiores a placebo excepto GOL, que alcanzó una probabilidad de superioridad del 96%. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los distintos anti-TNF en dicho mantenimiento de la curación mucosa.

Respecto al dato comentado de la superioridad de IFX (solo o en combinación) frente a ADA para inducir curación mucosa en la colitis ulcerosa, los autores postularon como posibles causas de este resultado (que no se dio en la enfermedad de Crohn) la pérdida del fármaco a través de la mucosa ulcerada y la posible necesidad de dosis más altas del mismo para lograr la inducción de remisión clínica y endoscópica en los pacientes con colitis ulcerosa, sin descartar que se debiera a la heterogeneidad de los estudios incluidos, concluyendo que sería importante realizar una comparación directa entre estos fármacos.

Dada la evidencia científica actual, los diferentes consensos de expertos recomiendan ciclosporina o IFX como tratamiento de rescate del brote agudo grave de CU refractario a esteroides, relegando ADA y GOL al tratamiento de la CU moderada-grave⁶⁴ En este sentido, y debido a la variabilidad de los resultados en práctica clínica y a la heterogeneidad de los ensayos clínicos revisados, la reciente guía GETECCU de tratamiento de la CU, establece una recomendación débil a favor de ADA en el tratamiento de inducción del brote moderado, mientras que, por el contrario, dada la calidad de la evidencia disponible, la recomendación es fuerte para IFX y GOL.

Si hablamos de **inmunogenicidad**, se ha demostrado en distintos estudios que todos los anti-TNF son capaces de generar esa indeseable respuesta inmune que da lugar a efectos perjudiciales como la pérdida de eficacia y la aparición de reacciones infusionales o efectos adversos⁶⁵. Pero, al igual que en los parámetros analizados previamente, en esto también hay diferencias entre los distintos fármacos, debido fundamentalmente a su estructura molecular. Así pues, en el metaanálisis llevado a cabo por Thomas S. *et al.*⁶⁶, en el que se comparaba la inmunogenicidad de los distintos anti-TNF existentes en el mercado (bien para pacientes con enfermedad

inflamatoria intestinal, bien para pacientes con enfermedades reumatológicas), se hablaba de una aparición de anticuerpos contra el fármaco en el caso de IFX del 25,3% (IC 95% 19,5-32,3), mientras que en ADA esta cifra se reducía a 14,1% (IC 95% 8,6-22,3) y en GOL a tan solo 3,8% (IC 95% 2,1-6,6).

Esta formación de anticuerpos daba lugar a una reducción de la probabilidad de respuesta de un 58% en el caso de IFX y GOL y de un 87% en el caso de ADA (esto es, en el caso de ADA implicaba un 87% de probabilidad de que hubiera algún tipo de disminución en la respuesta). Asimismo, la formación de anticuerpos aumentaba la probabilidad de desarrollar reacciones infusionales o reacciones locales en el punto de inyección (OR 3,25, IC 95% 2,35-4,51). Por otro lado, la administración de fármacos inmunosupresores disminuía, de forma global, la probabilidad de formación de anticuerpos contra los anti-TNF, en el caso de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en torno al 73% (OR 0,27, IC 0,19-0,17).

Estos resultados van en consonancia con los obtenidos en otra revisión sistemática posterior, llevada a cabo por Vermeire S. *et al.*⁶⁷ en la que se analizó la inmunogenicidad de las terapias biológicas aprobadas para la enfermedad inflamatoria intestinal y sus implicaciones clínicas. En este metaanálisis de nuevo el fármaco más inmunogénico fue el IFX, con una proporción de generación de anticuerpos variable entre 0% y 65,3%, en segundo lugar ADA, con proporciones de anticuerpos contra el fármaco entre 0,3% y 38%, y, finalmente, GOL, con una proporción variable entre 0,4% y 2,9%. Y, al igual que en la anterior revisión, esta inmunogenicidad daba lugar a una menor respuesta inicial y a una pérdida de respuesta secundaria tanto para IFX como para ADA. En referencia a la aparición de efectos adversos, estos sí fueron más frecuentes en los pacientes que presentaban anticuerpos contra IFX (generando sobre todo mayor proporción de reacciones infusionales), pero los estudios incluidos de ADA y GOL, o bien no detectaron mayores problemas en cuanto a seguridad por la presencia de anticuerpos, o bien no estratificaron estos datos de efectos adversos en función de la presencia o no de anticuerpos contra el fármaco.

Es importante tener en cuenta que en la variabilidad en cuanto a los porcentajes de inmunogenicidad generada por los anti-TNF en los distintos estudios juegan un papel muy importante el tipo de ensayo utilizado (ELISA, RIA —radioinmunoanálisis—, los test farmacotolerantes por cambio de pH...), el momento en que se tomó la muestra (con niveles valle del fármaco o no), la población objeto de estudio (naïve a anti-TNF o no, toma concomitante de otros fármacos...) y el criterio utilizado para definir la aparición de anticuerpos (una o varias determinaciones por encima del umbral). Es por ello por lo que las conclusiones de estos metaanálisis, aunque admisibles a grandes rasgos, deben asumirse con prudencia, puesto que los estudios incluidos en estos muestran gran heterogeneidad en cuanto a las variables descritas.



Finalmente, por lo que respecta a la **seguridad de los anti-TNF**, aunque todos ellos han demostrado tener un buen perfil de seguridad en los ensayos clínicos, con proporción de efectos adversos similar entre placebo y anti-TNF, conviene mencionar, por un lado, aquellos efectos adversos que han despertado más inquietud a lo largo de estos años y, por otro, la seguridad de estos fármacos durante el embarazo y la lactancia.

En cuanto al primer punto, es importante comentar dos recientes metaanálisis en red. El primero de ellos, desarrollado por Moćko P. *et al.*⁶⁸, no observó diferencias estadísticamente significativas entre distintos anti-TNF a largo plazo (esto es, tomando para ello los estudios con seguimiento ≥ 52 semanas) en ningún efecto adverso (incluyendo efectos adversos graves, infecciones graves o reacciones locales en el punto de inyección). El metaanálisis en red detectó que IFX podría tener una mayor probabilidad de ser el más seguro a largo plazo respecto a los otros (se observó que tenía menor riesgo de infecciones, infecciones graves, infecciones de tracto respiratorio superior, nasofaringitis, dolor abdominal, dolor de cabeza o náuseas). Por otra parte, ADA sería la opción más segura en cuanto a aparición de cualquier efecto adverso, efectos adversos graves o aquellos que llevaran a la suspensión del fármaco. Finalmente, GOL mostró un menor riesgo de artralgia y reacción local en punto de inyección. En esta revisión se quiso evaluar también la aparición de cáncer, pero la incidencia de malignidad en todos los estudios incluidos fue muy baja ($< 3\%$), por lo que no se pudo llevar a cabo el metaanálisis en red.

La segunda revisión sistemática, completada por Bonovas S. *et al.*⁶⁹ y centrada en la aparición de infecciones y malignidad en pacientes tratados con fármacos biológicos (anti-TNF o antiintegrinas), detectó un aumento moderado en el riesgo de cualquier infección (OR 1,19, IC 95% 1,10-1,29) y un aumento significativo en el riesgo de infecciones oportunistas de los fármacos biológicos respecto a placebo (OR 1,90, IC 95% 1,21-3,01). Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto al riesgo de infecciones graves. Al evaluar los fármacos de forma individual, no hubo diferencias entre ninguno de ellos. Respecto a la reactivación de tuberculosis, los resultados no alcanzaron significación estadística, pero sí se demostró un aumento del riesgo de esta infección en pacientes tratados con biológicos (no se pudo llevar a cabo el análisis de subgrupos por el bajo número de casos registrados). Para acabar, el uso de biológicos no se asoció con riesgo de cáncer respecto a placebo (OR 0,90 IC 95% 0,54-1,50), pero tampoco se pudieron hacer análisis de subgrupos por el limitado número de casos.

Para concluir, en lo que atañe a la seguridad de estos fármacos en embarazo y lactancia, disponemos de bastante información respecto a IFX, algo menos para ADA y escasos datos de GOL, aunque se les presupone un perfil de seguridad

similar a los anteriores. En las distintas bases de datos retrospectivas y registros prospectivos disponibles no se desprende ningún aumento de efectos adversos relacionados con el embarazo en las mujeres que han recibido anti-TNF (fundamentalmente IFX, pero también ADA). En el estudio europeo multicéntrico TEDDY⁴⁸, en el que se evaluaba el riesgo de infecciones graves y otros efectos adversos en niños de madres expuestas a anti-TNF durante el embarazo, se objetivó un aumento de las complicaciones durante el parto (sobre todo por la necesidad de cesárea) y la mayor necesidad de ingreso en UCI de estos recién nacidos y que presentaban además una mayor probabilidad de bajo peso al nacer (nótese que en la cohorte de mujeres expuestas a anti-TNF había un mayor número de pacientes afectas de enfermedad de Crohn, pacientes con antecedentes de cirugías previas y con tabaquismo activo).

En cualquier caso, no parece haber diferencias significativas entre los distintos anti-TNF en referencia a su perfil de seguridad.

CONCLUSIONES

Los fármacos anti-TNF siguen siendo en la actualidad la primera opción en la mayoría de los escenarios clínicos de la colitis ulcerosa por su eficacia en la inducción y mantenimiento de la remisión a corto y largo plazo.

La experiencia que hemos adquirido desde su aparición en la prevención de los efectos secundarios y en la optimización basada tanto en marcadores biológicos como en el manejo de los niveles del fármaco, sitúa a los anti-TNF como una terapia de primera línea en el tratamiento de la colitis ulcerosa.

No menos importante son los costes que ocasiona la terapia biológica por lo que la aparición de los biosimilares ha revalorizado el uso de los anti-TNF.

Existen algunas diferencias entre los tres anti-TNF disponibles para la colitis ulcerosa; conviene destacar la distinta vía y frecuencia de administración, la posible mayor efectividad de IFX sobre ADA en algunos aspectos (como la curación mucosa) y la mayor capacidad inmunogénica de IFX respecto a los otros dos. Sin embargo, los datos de seguridad son similares.

En definitiva, los fármacos anti-TNF siguen siendo una buena opción para iniciar el tratamiento biológico en la colitis ulcerosa en la mayoría de los escenarios clínicos y las pequeñas diferencias entre ellos nos harán optar por uno u otro en función del tipo de presentación de esta enfermedad y de las características del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ungaro R, Colombel JF, Lissos T, Peyrin-Biroulet L. A Treat-to-Target Update in Ulcerative Colitis: A Systematic Review. Vol. 114, American Journal of Gastroenterology. Wolters Kluwer Health; 2019. pp. 874-83.
2. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, *et al.* Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005; 128 (7): 1805-11.
3. Gustavsson A, Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, *et al.* Clinical trial: Colectomy after rescue therapy in ulcerative colitis - 3-year follow-up of the Swedish-Danish controlled infliximab study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Oct 15; 32 (8): 984-9.
4. Russo EA, Harris AW, Campbell S, Lindsay J, Hart A, Arebi N, *et al.* Experience of maintenance infliximab therapy for refractory ulcerative colitis from six centres in England. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009; 29 (3): 308-14.
5. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, *et al.* Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J Crohn's Colitis*. 2017; 11 (7): 769-84.
6. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *Am J Gastroenterol*. 2019; 114 (3): 384-413.
7. Acosta MB de. Biológicos en la colitis ulcerosa: cuándo utilizarlos. *Gastroenterol Hepatol*. 2011; 34: 36-42.
8. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, *et al.* Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005; 353 (23): 2462-76.
9. Reinisch W, Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Rachmilewitz D, Hanauer SB, *et al.* Long-term infliximab maintenance therapy for ulcerative colitis: The ACT-1 and -2 extension studies. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18 (2): 201-11.
10. Sandborn WJ, Rutgeerts P, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, *et al.* Colectomy Rate Comparison After Treatment of Ulcerative Colitis With Placebo or Infliximab. *Gastroenterology*. 2009; 137 (4): 1250-60.
11. Seow CH, Newman A, Irwin SP, Steinhart AH, Silverberg MS, Greenberg GR. Trough serum infliximab: A predictive factor of clinical outcome for infliximab treatment in acute ulcerative colitis. *Gut*. 2010; 59 (1): 49-54.
12. Bermejo F, Aguas M, Chaparro M, Domènech E, Echarri A, García-Planella E, *et al.* Recommendations of the Spanish Working Group on Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU) on the use of thiopurines in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2018; 41 (3): 205-21.
13. Armuzzi A, De Pascalis B, Lupascu A, Fedeli P, Leo D, Mentella MC, *et al.* Infliximab in the treatment of steroid-dependent ulcerative colitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2004; 8 (5): 231-3.

14. Barreiro-de Acosta M, Lorenzo A, Mera J, Domínguez-Muñoz JE. Mucosal healing and steroid-sparing associated with infliximab for steroid-dependent ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis*. 2009; 3 (4): 271-6.
15. Sierra M, García-Alvarado M, Ferreiro R, Muñoz F, Barreiro-de Acosta M. Eficacia de adalimumab en el tratamiento de la colitis ulcerosa dependiente de corticoides. *Enferm Inflamatoria Intest al Día*. 2016; 15 (2): 44-9.
16. Barreiro-de Acosta M, Gisbert JP. Letter: anti-TNF in steroid-dependent ulcerative colitis - are the available data enough? *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 44 (1): 102-102.
17. Mallet AL, Bouguen G, Conroy G, Roblin X, Delobel JB, Bretagne JF, et al. Azathioprine for refractory ulcerative proctitis: A retrospective multicenter study. *Dig Liver Dis*. 2017; 49 (3): 280-5.
18. Bouguen G, Roblin X, Bourreille A, Feier L, Filippi J, Nancey S, et al. Infliximab for refractory ulcerative proctitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010; 31 (11): 1178-85.
19. Ferrante M, D'Haens G, Dewit O, Baert F, Holvoet J, Geboes K, et al. Efficacy of infliximab in refractory pouchitis and Crohn's disease-related complications of the pouch: A belgian case series. *Inflamm Bowel Dis*. 2010; 16 (2): 243-9.
20. Barreiro-de Acosta M, García-Bosch O, Souto R, Mañosa M, Miranda J, García-Sánchez V, et al. Efficacy of infliximab rescue therapy in patients with chronic refractory pouchitis: A multicenter study. *Inflamm Bowel Dis*. 2012; 18 (5): 812-7.
21. Barreiro-de Acosta M, Marín-Jiménez I, Rodríguez-Lago I, Guarner F, Espín E, Ferrer Bradley I, et al. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre la reservoritis en la colitis ulcerosa. Parte 2: Tratamiento. *Gastroenterol Hepatol*. 2020 Jun.
22. Mitrev N, Vande Castele N, Seow CH, Andrews JM, Connor SJ, Moore GT, et al. Review article: consensus statements on therapeutic drug monitoring of anti-tumour necrosis factor therapy in inflammatory bowel diseases. Vol. 46, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. Blackwell Publishing Ltd; 2017. pp. 1037-53.
23. Ungar B, Levy I, Yavne Y, Yavzori M, Picard O, Fudim E, et al. Optimizing Anti-TNF- α Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14 (4): 550-557.e2.
24. Papamichael K, Cheifetz AS, Melmed GY, Irving PM, Vande Castele N, Kozuch PL, et al. Appropriate Therapeutic Drug Monitoring of Biologic Agents for Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019.
25. Feuerstein JD, Nguyen GC, Kupfer SS, Falck-ytter Y. American Gastroenterological Association Institute Guideline on TDM in IBD. *Gastroenterology*. 2017; 153 (3): 827-34.
26. SR F, S B, C S, AR G, A V, C B, et al. Proactive Infliximab Drug Monitoring Is Superior to Conventional Management in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2020; 26 (2).

27. Drobne D, Kurent T, Golob S, Švegl P, Rajar P, Hanžel J, *et al.* Optimised infliximab monotherapy is as effective as optimised combination therapy, but is associated with higher drug consumption in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019; 49 (7): 880-9.
28. V A. TDM of Anti-TNF Agents: The Importance of Being Active! *Inflamm Bowel Dis.* 2020; 26 (2).
29. Casanova MJ, Chaparro M, García-Sánchez V, Nantes O, Leo E, Rojas-Feria M, *et al.* Evolution after Anti-TNF Discontinuation in Patients with Inflammatory Bowel Disease: A Multicenter Long-Term Follow-Up Study. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112 (1): 120-31.
30. Matsumoto T, Hibi T, Sakuraba A, Watanabe M, Motoya S, Ito H, *et al.* C-reactive protein is an indicator of serum infliximab level in predicting loss of response in patients with Crohn's disease. *J Gastroenterol.* 2014; 49 (2): 254-62.
31. Ferreiro-Iglesias R, Barreiro-De Acosta M, Lorenzo-González A, Domínguez-Muñoz JE. Accuracy of Consecutive Fecal Calprotectin Measurements to Predict Relapse in Inflammatory Bowel Disease Patients under Maintenance with Anti-TNF Therapy. *J Clin Gastroenterol.* 2018; 52 (3): 229-34.
32. Iborra M, Pérez-Gisbert J, Bosca-Watts MM, López-García A, García-Sánchez V, López-Sanromán A, *et al.* Effectiveness of adalimumab for the treatment of ulcerative colitis in clinical practice: comparison between anti-tumour necrosis factor-naïve and non-naïve patients. *J Gastroenterol.* 2017; 52 (7): 788-99.
33. Taxonera C, Iborra M, Bosca-Watts MM, Rubio S, Nantes Ó, Higuera R, *et al.* Early dose optimization of golimumab induces late response and long-term clinical benefit in moderately to severely active ulcerative colitis. *Curr Med Res Opin.* 2019; 35 (7): 1297-304.
34. Sazonovs A, Kennedy NA, Moutsianas L, Heap GA, Rice DL, Reppell M, *et al.* HLA-DQA1*05 Carriage Associated With Development of Anti-Drug Antibodies to Infliximab and Adalimumab in Patients With Crohn's Disease. *Gastroenterology.* 2020; 158 (1): 189-99.
35. Lemaitre M, Kirchgesner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, *et al.* Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2017; 318 (17): 1679-86.
36. Shelton E, Laharie D, Scott FI, Mamtani R, Lewis JD, Colombel JF, *et al.* Cancer Recurrence Following Immune-Suppressive Therapies in Patients With Immune-Mediated Diseases: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology.* 2016; 151 (1): 97-109.e4.
37. Magro F, Peyrin-Biroulet L, Sokol H, Aldeger X, Costa A, Higgins PD, *et al.* Extra-intestinal malignancies in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (III). Vol. 8, Journal of Crohn's and Colitis. *J Crohns Colitis;* 2014, pp. 31-44.

38. Long MD, Martin CF, Pipkin CA, Herfarth HH, Sandler RS, Kappelman MD. Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2012; 143 (2): 390-399.e1.
39. Singh S, Nagpal SJS, Murad MH, Yadav S, Kane S V., Pardi DS, et al. Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: A systematic review and meta-analysis. Vol. 12, Clinical Gastroenterology and Hepatology. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 2014, pp. 210-8.
40. Rahier JF, Magro F, Abreu C, Armuzzi A, Ben-Horin S, Chowers Y, et al. Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis*. 2014; 8 (6): 443-68.
41. Riestra S, Taxonera C, Carpio D, López-San Román A, Gisbert JP, Domènech E. Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre el cribado y tratamiento de la tuberculosis latente en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Enferm Inflamatoria Intest al Día*. 2015; 14 (3): 109-19.
42. Bar-Gil Shitrit A, Ben Ya'Acov A, Livovsky DM, Cuker T, Farkash R, Hoyda A, et al. Exposure to Vedolizumab in IBD Pregnant Women Appears of Low Risk for Mother and Neonate: A First Prospective Comparison Study. *Am J Gastroenterol*. 2019; 114 (7): 1172-5.
43. Cortes X, Borrás-Blasco J, Antequera B, Fernández-Martínez 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.
44. Picardo S, Seow CH. The impact of pregnancy on biologic therapies for the treatment of inflammatory bowel disease. Vols. 44-45, Best Practice and Research: Clinical Gastroenterology. Bailliere Tindall Ltd; 2020.
45. Shihab Z, Yeomans ND, De Cruz P. Anti-Tumour Necrosis Factor α Therapies and Inflammatory Bowel Disease Pregnancy Outcomes: A Meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2016; 10 (8): 979-88.
46. Casanova MJ, Chaparro M, Domènech E, Barreiro-De Acosta M, Bermejo F, Iglesias E, et al. Safety of thiopurines and Anti-TNF- α drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108 (3): 433-40.
47. D D, E D, O H, K M, M D, J K, et al. Safety of Anti-TNF-Alpha Therapy During Pregnancy on Long-term Outcome of Exposed Children: A Controlled, Multicenter Observation. *Inflamm Bowel Dis*. 2019; 25 (4).
48. Chaparro M, Verreth A, Lobaton T, Gravito-Soares E, Julsgaard M, Savarino E, et al. Long-term safety of in utero exposure to anti-TNF α drugs for the treatment of inflammatory bowel disease: Results from the multicenter European TEDDY study. *Am J Gastroenterol*. 2018; 113 (3): 396-403.
49. Danese S, Gomollon F, Michetti P. EMA response to ECCO position statement on biosimilars. Vol. 8, Journal of Crohn's and Colitis. *J Crohns Colitis*; 2014, p. 259.

50. Argüelles-Arias F, Barreiro-de Manuel A, Carballo F, Hinojosa J, Tejerina T. Joint statement of the Spanish society of digestive pathology and the Spanish society of pharmacology on treatment with biosimilars in inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enfermedades Dig.* 2013; 105 (1): 37-43.
51. Kim NH, Lee JH, Hong SN, Yoon H, Kang HW, Lee SH, *et al.* Long-term efficacy and safety of CT-P13, a biosimilar of infliximab, in patients with inflammatory bowel disease: A retrospective multicenter study. *J Gastroenterol Hepatol.* 2019; 34 (9): 1523-32.
52. Gisbert JP, Chaparro M. Switching from an originator anti-TNF to a biosimilar in patients with inflammatory bowel disease: Can it be recommended? A systematic review. Vol. 41, *Gastroenterología y Hepatología.* Ediciones Doyma, S.L.; 2018, pp. 389-405.
53. Ben-Horin S, Ungar B, Kopylov U, Lahat A, Yavzori M, Fudim E, *et al.* Safety, efficacy and pharmacokinetics of vedolizumab in patients with simultaneous exposure to an anti-tumour necrosis factor. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47 (8): 1117-25.
54. Pouillon L, Bossuyt P, Peyrin-Biroulet L. Considerations, challenges and future of anti-TNF therapy in treating inflammatory bowel disease. Vol. 16, *Expert Opinion on Biological Therapy.* Taylor and Francis Ltd; 2016, pp. 1277-90.
55. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation.* 1993; 55 (4): 742-7.
56. Tran V, Limketkai BN, Sauk JS. IBD in the Elderly: Management Challenges and Therapeutic Considerations. Vol. 21, *Current Gastroenterology Reports.* Springer; 2019.
57. Trigo-Vicente C, Gimeno-Ballester V, García-López S, López-Del Val A. Systematic review and network meta-analysis of treatment for moderate-to-severe ulcerative colitis. Vol. 40, *International Journal of Clinical Pharmacy.* Springer Netherlands; 2018, pp. 1411-9.
58. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Danese S, Colombel JF, Törüner M, *et al.* Vedolizumab versus Adalimumab for moderate-to-severe ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2019; 381 (13): 1215-26.
59. Vickers AD, Ainsworth C, Mody R, Bergman A, Ling CS, Medjedovic J, *et al.* Systematic review with network meta-analysis: Comparative efficacy of biologics in the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis. Vol. 11, *PLoS ONE.* Public Library of Science; 2016.
60. Shealy D, Cai A, Staquet K, Baker A, Lacy ER, Johns L, *et al.* Characterization of golimumab, a human monoclonal antibody specific for human tumor necrosis factor α . *MAbs.* 2010; 2 (4): 428-39.
61. Sandborn WJ, Van Assche G, Reinisch W, Colombel J, D'Haens G, Wolf DC, *et al.* Adalimumab induces and maintains clinical remission in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2012; 142 (2).
62. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, Zhang H, Strauss R, Johanns J, *et al.* Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2014; 146 (1).

63. Cholapranee A, Hazlewood GS, Kaplan GG, Peyrin-Biroulet L, Ananthakrishnan AN. Systematic review with meta-analysis: comparative efficacy of biologics for induction and maintenance of mucosal healing in Crohn's disease and ulcerative colitis controlled trials. Vol. 45, *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. Blackwell Publishing Ltd; 2017, pp. 1291-302.
64. Chen JH, Andrews JM, Kariyawasam V, Moran N, Gounder P, Collins G, *et al*. Review article: Acute severe ulcerative colitis - Evidence-based consensus statements. *Aliment Pharmacol Ther*. 2016; 44 (2): 127-44.
65. Murdaca G, Spanò F, Contatore M, Guastalla A, Penza E, Magnani O, *et al*. Immunogenicity of infliximab and adalimumab: What is its role in hypersensitivity and modulation of therapeutic efficacy and safety? Vol. 15, *Expert Opinion on Drug Safety*. Taylor and Francis Ltd; 2016, pp. 43-52.
66. Thomas SS, Borazan N, Barroso N, Duan L, Taroumian S, Kretzmann B, *et al*. Comparative Immunogenicity of TNF Inhibitors: Impact on Clinical Efficacy and Tolerability in the Management of Autoimmune Diseases. A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 29, *BioDrugs*. Springer International Publishing; 2015, pp. 241-58.
67. Vermeire S, Gils A, Accossato P, Lula S, Marren A. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. Vol. 11, *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. SAGE Publications Ltd; 2018.
68. Močko P, Kawalec P, Pilc A. Safety Profile of Biologic Drugs in the Treatment of Inflammatory Bowel Diseases: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. Vol. 37, *Clinical Drug Investigation*. Springer International Publishing; 2017, pp. 25-37.
69. Bonovas S, Fiorino G, Allocca M, Lytras T, Nikolopoulos GK, Peyrin-Biroulet L, *et al*. Biologic Therapies and Risk of Infection and Malignancy in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14 (10): 1385-1397.e10.

CAPÍTULO 3

Vedolizumab en el tratamiento de la colitis ulcerosa



AUTORES:

Rocío Ferreiro-Iglesias
Manuel Barreiro-de Acosta

*Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. Servicio de Aparato Digestivo
del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.*

RESUMEN

Vedolizumab es un anticuerpo monoclonal antiintegrina que está indicado para el tratamiento de pacientes con colitis ulcerosa activa moderada-grave, tras fracaso con terapia convencional o con anti-TNF. Ha sido la primera terapia biológica con un mecanismo de acción no anti-TNF que tuvo aprobación para el tratamiento de la colitis ulcerosa.

Actualmente disponemos de datos de seguridad y eficacia a largo plazo y de práctica clínica. Los mejores resultados se obtienen en pacientes naïve a anti-TNF como es habitual con otros fármacos biológicos. Con un buen perfil de seguridad, vedolizumab ha demostrado que no incrementa el riesgo de infecciones oportunistas, malignidad o mortalidad.

El objetivo del capítulo es resumir la evidencia científica disponible para dar respuesta a las dudas que puedan surgir sobre el manejo de vedolizumab en pacientes con colitis ulcerosa.

INTRODUCCIÓN

El vedolizumab (VDZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG₁ que se une a la integrina $\alpha 4\beta 7$ de los linfocitos, inhibiendo su migración transendotelial al intestino¹. Está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa (CU) de moderada a grave, que han presentado respuesta inadecuada, pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional (corticoides o inmunomoduladores) o a anti-TNF. La dosis recomendada es de 300 mg en perfusión intravenosa, en las semanas 0, 2 y 6 (fase de inducción) y, posteriormente, cada 8 semanas (fase de mantenimiento)¹. Su eficacia y seguridad para el tratamiento de la CU quedó inicialmente demostrada en los estudios GEMINI². Además, en los últimos años se han publicado estudios de práctica clínica así como revisiones sistemáticas y metaanálisis, con resultados que refuerzan lo observado en los ensayos clínicos pivotales^{3,4}.

El objetivo del presente capítulo es resumir la evidencia científica disponible para dar respuesta a las dudas que puedan surgir sobre el manejo del VDZ en pacientes con CU.

MECANISMO DE ACCIÓN

Las integrinas $\alpha 4\beta 7$ son glucoproteínas que se activan en la superficie de linfocitos B y T circulantes e interactúan con moléculas de adhesión celular de adhesina



mucosa 1 (MAdCAM-1) que se sitúan predominantemente en el endotelio de los vasos intestinales. Las MAdCAM-1 no están presentes en el endotelio del sistema nervioso central¹⁵⁻⁷.

El VDZ es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG₁ fabricado por células murinas in vitro, que se une específicamente a la integrina $\alpha 4\beta 7$ de los linfocitos, inhibiendo su migración transendotelial al intestino e impidiendo su migración a través del endotelio vascular intestinal¹⁶⁻⁷. La permanencia de estos linfocitos en los tejidos intestinales forma parte del mecanismo fisiopatogénico de la enfermedad inflamatoria intestinal.

El natalizumab, que previamente se había testado en la enfermedad de Crohn, es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG₁ que bloquea la subunidad $\alpha 4$ afectando tanto a las integrinas $\alpha 4\beta 7$ como a las $\alpha 4\beta 1$ ¹⁵⁻⁶. Por este motivo, puede afectar al sistema nervioso central por el bloqueo de $\alpha 4\beta 1$. Al no ser específico del tracto intestinal se ha relacionado con el desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Se cree que la leucoencefalopatía multifocal progresiva es debida a la reactivación del virus John Cunningham latente. Al unirse el natalizumab a las $\alpha 4\beta 1$, se encuentra bloqueada la migración de los linfocitos al sistema nervioso central lo que impide el aclaramiento del virus y el desarrollo de la enfermedad. Se han comunicado más de 500 casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva entre 138.800 pacientes tratados con natalizumab. El mecanismo de acción de VDZ, al ser mucho más específico y selectivo del aparato digestivo, hace que no se observen estas complicaciones.

■ EFICACIA: ESTUDIOS PIVOTALES

Los estudios pivotaes son los desarrollados para obtener la aprobación de las agencias reguladoras para el empleo de un fármaco en una indicación determinada. En el estudio GEMINI 1 se incluyeron 374 pacientes con CU en brote moderado o grave que habían fracasado con terapia convencional (60%) o anti-TNF (40%). Se aleatorizaron para recibir VDZ 300 mg intravenoso (n = 225) en las semanas 0 y 2 o placebo (n = 149). En la semana 6 se observaron diferencias significativas frente a placebo en respuesta clínica (25,5% placebo vs. 47,1 % VDZ, p = 0,001), en remisión clínica (5,4% placebo vs. 16,9% VDZ, p = 0,001) y en curación mucosa (24,8% placebo vs. 49,9% VDZ, p = 0,001)⁸. Se pueden observar los resultados de forma resumida en la tabla 3.1. Cabe destacar que resulta sorprendente que se haya valorado la eficacia de la inducción en la semana 6, en vez de hacerlo

TABLA 3.1. Resultados de eficacia en el estudio GEMINI 1

Objetivo	Semana 6	Semana 52
Respuesta clínica	47% VDZ vs. 26% placebo ($p < 0,001$)	
Remisión clínica	17% VDZ vs. 5% placebo ($p = 0,001$)	42% VDZ cada 8 semanas vs. 45% VDZ cada 4 vs. 16% placebo
Curación mucosa	41% VDZ vs. 25% placebo ($p = 0,001$)	52% VDZ cada 8 semanas vs. 56% VDZ cada 4 vs. 20% placebo

VDZ = vedolizumab.

tras las tres dosis de inducción (semanas 0, 2 y 6), tal y como se había hecho previamente con infliximab o adalimumab, ya que lo previsible sería que entre la semana 6 y 8 se produjese la mejoría de un mayor número de pacientes. Los pacientes que respondieron en la semana 6 a la inducción, alcanzaron una remisión clínica sin corticoides y una remisión profunda al año del 31,4% y del 27%, respectivamente, en los tratados con VDZ en perfusión intravenosa cada 8 semanas ($p = 0,01$), del 45,2% y del 28% en los tratados con VDZ en perfusión intravenosa cada 4 semanas ($p < 0,001$) y del 13,9% y 8,7% en los que recibieron placebo⁵. En un análisis *post hoc* del GEMINI 1, las concentraciones de VDZ en la semana 6 se asociaron con remisión a corto y largo plazo⁹.

En el estudio VISIBLE 1¹⁰ recientemente publicado se incluyeron 383 pacientes con CU en brote moderado o grave que habían fracasado con terapia convencional (60%) o anti-TNF (40%). Todos recibieron inducción con VDZ intravenoso en las semanas 0 y 2. Los respondedores en la semana 6 ($n = 204$) se aleatorizaron para recibir VDZ en perfusión intravenosa cada 8 semanas ($n = 54$), VDZ de forma subcutánea (108 mg) cada 2 semanas ($n = 106$) o placebo ($n = 56$). Los pacientes que respondieron en la semana 6 alcanzaron una remisión clínica al año del 46,2% en los tratados con VDZ subcutáneo ($p < 0,001$), del 42,6% en los tratados con VDZ en perfusión intravenoso y del 14,3% en los que recibieron placebo. Esta formulación subcutánea aún no está aprobada en nuestro país y por lo tanto no puede utilizarse; en el momento en que se escribe el presente capítulo, en práctica clínica.

Pacientes naïve a anti-TNF

En un análisis *post hoc* del GEMINI 1, Feagan *et al.*¹¹ indicaron que los pacientes con CU naïve a terapias anti-TNF tenían en la semana 6 mayores tasas de respuesta clínica, remisión clínica y curación mucosa que aquellos que habían fracasado



previamente con algún anti-TNF (respuesta clínica: 53,1% vs. 39,0%; remisión clínica: 23,1% vs. 9,8%; curación mucosa: 49,2% vs. 30,5%). La eficacia de VDZ en la semana 52 también fue superior en pacientes naïve a fármacos anti-TNF (44,6%) que en pacientes con fracaso previo a dichos tratamientos (26,7%).

Medicación concomitante

El estudio GEMINI 1 demostró además que en CU la administración de corticoides durante la inducción con VDZ no afecta significativamente a la eficacia (respuesta clínica en la semana 6: 29,8% placebo + corticoides vs. 49,2% VDZ + corticoides, $p = 0,004$; 20,0 placebo vs. 44,4% VDZ, $p < 0,001$)⁸.

Aunque los resultados de un análisis *post hoc* de los estudios GEMINI sugieren que los inmunomoduladores no modifican la eficacia de VDZ, no pueden extraerse conclusiones claras debido a limitaciones metodológicas¹².

Pérdida de respuesta

En los estudios GEMINI, en caso de pérdida de respuesta no se contemplaba la intensificación de dosis. Sin embargo, a estos pacientes se les permitió entrar en un estudio de extensión abierto y recibir VDZ cada 4 semanas. El 28% de los pacientes con CU que iniciaron esta estrategia alcanzaron la remisión clínica en la semana 52¹³. Basándose en estos datos, la ficha técnica indica que la frecuencia de administración cada 4 semanas puede beneficiar a pacientes que hayan experimentado una disminución de repuesta¹.

■ EFICACIA: ESTUDIOS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Respecto a los estudios en práctica clínica real, es interesante remarcar que suelen evaluar la eficacia de la inducción en el momento en que correspondería iniciar la primera dosis de mantenimiento, es decir, en la semana 14³⁻⁴. Parece lógico emitir conclusiones entre la semana 10 y 14 ya que en la semana 6 solo se han administrado dos dosis, cuando la ficha técnica establece que la inducción ha de realizarse con tres dosis (semanas 0, 2 y 6). Por otro lado, a pesar de que en la ficha técnica solo se recomienda la dosis de la semana 10 en enfermedad de Crohn, en la práctica clínica

a los pacientes con CU con fracaso primario con anti-TNF se les podría administrar la dosis de la semana 10 y evaluar la respuesta en la semana 14. En el resto de pacientes (naïve, fracasos secundarios o con intolerancia a anti-TNF), la administración o no de la dosis de la semana 10 la debería determinar la respuesta clínica observada.

En el metaanálisis de Schreiber⁴, las tasas de remisión clínica en pacientes con CU fueron del 24% en la semana 6, del 32 % en semana 14 y del 46 % al año. Las tasas de remisión clínica libre de esteroides fueron del 14% en la semana 6, del 26 % en la semana 14 y del 42% al año. En la tabla 3.2 se pueden observar los principales estudios en vida real de VDZ en CU.

TABLA 3.2. Eficacia en estudios observacionales en vida real y estudio comparativo head to head de vedolizumab en colitis ulcerosa							
Autor	Tipo de estudio	n	Objetivo	Semanas			
				14	26	52	104
Chaparro	Estudio retrospectivo	262	Respuesta clínica Remisión clínica	17% 50%			
Lenti	Estudio retrospectivo	68	Respuesta o remisión clínica	91%		83%	
Narula	Estudio retrospectivo	321	Respuesta clínica Remisión clínica Remisión endoscópica Remisión clínica libre de esteroides		54% 36% 18% 21%	75% 51% 41% 37%	
Kopylov	Estudio retrospectivo	134	Respuesta clínica Remisión clínica Curación mucosa Remisión clínica libre de esteroides	79% 40% 37%		77% 67% 59% 59%	
Yarur	Estudio retrospectivo	325	Respuesta clínica Remisión clínica Curación mucosa				91% 79% 92%
Sands	Estudio aleatorizado fase 3b	769 (383 VDZ, 386 ADA)	Remisión clínica Mejoría endoscópica Remisión clínica libre de esteroides			31% vs. 23% 40% vs. 28% 13% vs. 22%	

VDZ = vedolizumab; ADA = adalimumab.



Se ha publicado la experiencia de un centro sobre la eficacia de inhibidores de calcineurina como tratamiento puente inicial en la inducción en pacientes con CU grave corticorrefractaria para posteriormente utilizar tratamiento de mantenimiento con VDZ. En este estudio retrospectivo, las tasas de colectomía fueron del 33% y del 45% a 1 y 3 años, respectivamente¹⁴, tasas muy similares a las de los estudios con infliximab o ciclosporina.

Pacientes naïve a anti-TNF

En pacientes con CU, Narula *et al.*,¹⁵ con datos del consorcio VICTORY, mostraron que en los pacientes naïve a anti-TNF el porcentaje de remisión clínica con VDZ a los 6 y 12 meses fue del 51% y 61%, respectivamente, mientras que en pacientes con un fracaso previo con algún anti-TNF fue del 31% y 48%, respectivamente, y en aquellos con 2 o más fracasos previos con anti-TNF, del 28% y 44%, respectivamente. Kopylov *et al.*,¹⁶ en su estudio en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal naïve a anti-TNF, demostraron mayor eficacia a lo observado en cohortes de pacientes en las que la mayoría había presentado fracaso previo con anti-TNF. En la semana 14, el 79,1% de los pacientes con CU mostraron respuesta clínica al tratamiento, el 39,5% estaban en remisión clínica y el 36,6 % en remisión sin corticoides. Y, en la última visita (tras una mediana de seguimiento de 42,5 meses), las tasas de respuesta clínica fueron del 76,7%, las de remisión clínica del 67% y las de remisión sin corticoides del 59,2%, respectivamente. Yarur *et al.*, en la cohorte de pacientes tratados con VDZ naïve a anti-TNF del estudio EVOLVE, observó tasas de remisión clínica a los 12 y 24 meses del 57,3% y 79,0%, respectivamente. Asimismo, las tasas de persistencia a los 12 y 24 meses fueron del 82,5% y 75,1%¹⁷⁻¹⁸.

Medicación concomitante

El estudio del registro ENEIDA no mostró mejores resultados en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que recibieron corticoides e inmunomoduladores de forma concomitante, aunque al no realizar análisis por separado por patologías (CU vs. enfermedad de Crohn) no se pueden establecer conclusiones claras¹⁹. De igual modo, en los estudios de práctica clínica real realizados por el consorcio VICTORY, el co-tratamiento con corticoides o inmunomoduladores no se asoció a diferencias sustanciales de eficacia^{15,20}. Una revisión reciente sobre el uso de inmunomoduladores en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tratados con VDZ concluyó, según datos tanto de ensayos clínicos como de

práctica clínica, que la adición de inmunomoduladores a VDZ en pacientes con CU no se traduce en un incremento de eficacia. Por tanto, en la práctica clínica, se podría sugerir no administrar inmunomoduladores a pacientes con CU tratados con VDZ. Si bien sería conveniente disponer de un estudio diseñado específicamente para evaluar este aspecto.

Pérdida de respuesta

En el estudio del registro ENEIDA, en el que la práctica totalidad de pacientes había recibido anti-TNF previamente, tras una mediana de seguimiento de 12 meses, la tasa de pérdida de respuesta clínica fue de 28,8 por 100 pacientes-año. En el 60% de estos pacientes se intensificó la dosis y, tras la primera dosis intensificada, el 28,6% presentó remisión clínica y el 30,6% respuesta clínica¹⁹. Esto supone que el 59,2% de los pacientes intensificados recuperó, al menos, la respuesta clínica. Como se esperaba, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal naïve a anti-TNF, Kopylov *et al.*¹⁶ mostraron tasas de pérdida de respuesta sustancialmente menores que en los estudios en los que la mayoría de pacientes habían fracasado previamente con anti-TNF. En pacientes con CU, tras una mediana de seguimiento de 42,5 semanas, la frecuencia de pérdida de respuesta fue del 10% (9/90). El estudio EVOLVE, realizado en pacientes naïve a anti-TNF, demostró tasas de intensificación en CU a los 12 y 24 meses del 16,3% y 24,7%, respectivamente¹⁷⁻¹⁸. Peyrin-Biroulet *et al.*²¹, en una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos y estudios de práctica clínica, en la que la gran mayoría de los pacientes habían sido tratados previamente con anti-TNF, comunicaron incidencias de pérdida de respuesta de 39,8 por 100 pacientes-año de seguimiento en pacientes con CU. No obstante, la principal limitación de este análisis es que la mayoría de los estudios incluidos tienen seguimientos inferiores a un año, y a partir de ellos se proyectaron tasas de respuesta a un año. En cualquier caso, el incremento en la frecuencia de infusiones permitió recuperar la respuesta en el 53,8% de los pacientes que la había perdido. En general, en nuestra práctica, en caso de pérdida de respuesta a VDZ, nuestra actitud es la intensificación, acortando el intervalo de administración a 4 semanas, y, a veces, más anecdóticamente, la reinducción. No existen datos ni de eficacia ni de seguridad ni en práctica clínica de aumentar la dosis de 300 mg de VDZ.

Entender mejor cómo pueden influir los niveles de VDZ y de anticuerpos anti-vedolizumab en la pérdida de respuesta probablemente nos ayudará en un futuro a optimizar los tratamientos.



■ ESTUDIOS COMPARATIVOS CON OTROS BIOLÓGICOS

Recientemente se han comunicado los resultados del ensayo clínico VARSITY, primer ensayo *head to head* entre fármacos biológicos, comparando VDZ y adalimumab, realizado en pacientes con CU mayoritariamente naïve a biológicos (el protocolo limitaba la proporción de pacientes con exposición previa a anti-TNF a un máximo del 25%). En este estudio, las tasas de remisión clínica y mejoría endoscópica con VDZ al cabo de un año fueron significativamente superiores a las obtenidas con adalimumab (31,3 % VDZ vs. 22,5% adalimumab, $p = 0,0061$)²², aunque el porcentaje de pacientes con remisión clínica libre de esteroides fue mayor en los pacientes tratados con adalimumab (21,8% vs. 12,6%).

Existen además estudios de los últimos años que utilizan análisis de nivelación de grado de propensión (*propensity score matching*), en los que se comparan diferentes tratamientos en pacientes con características similares y donde los datos, al no ser ensayos clínicos aleatorizados, deben ser interpretados con cautela. Un grupo multicéntrico francés ha publicado recientemente un estudio con 225 pacientes con CU con fracaso al menos con un anti-TNF subcutáneo y posteriormente tratados con VDZ o infliximab. La remisión clínica en la semana 14 fue superior en los pacientes tratados con VDZ frente a los tratados con infliximab (49% vs. 26%, respectivamente, $p < 0,01$). La tasa de supervivencia libre de enfermedad en el primer y tercer año tras el inicio del tratamiento fueron, respectivamente, del 80% y 55% con VDZ y del 50% y 29% con infliximab ($p < 0,01$). No obstante, los pacientes más graves recibían infliximab, por lo que puede existir sesgo de selección²³.

■ EFECTOS ADVERSOS

El mecanismo de acción del VDZ es específico para el tracto digestivo, por tanto, produce menos inmunosupresión a nivel sistémico, lo que podría justificar el reducido número de reacciones adversas. Los efectos secundarios más comunes (5%-10%) son nasofaringitis, infecciones del tracto respiratorio alto, tos, fiebre, náuseas, artralgias, cefalea y fatiga.

En los ensayos pivotaes controlados con placebo, en el estudio de seguridad a largo plazo (GEMINI-LTS) y en los estudios poscomercialización posteriores no se demostró mayor número de efectos secundarios en comparación con el placebo^{3,24}.

Infecciones

En el análisis global de los estudios pivotaes y de seguridad, la tasa de incidencia de infecciones ajustada por exposición fue de 63,5 por 100 pacientes-año en el grupo tratado con VDZ frente a 82,9 por 100 pacientes-año en el grupo tratado con placebo. La tasa de infecciones graves fue de 4,3 por 100 pacientes-año en el grupo de VDZ frente a 3,8 por 100 pacientes-año en el grupo tratado con placebo. Menos del 1% de los pacientes tuvieron que retirar el tratamiento a causa de una infección²⁴. En el metaanálisis publicado con estudios en vida real la incidencia de infecciones fue del 3,4%³.

En cuanto a la incidencia de tuberculosis, parece que VDZ no interfiere en el mecanismo de acción contra micobacterias y la tasa de incidencia en pacientes con CU fue de < 0,1/100 pacientes-año. No se han observado reactivaciones del virus de la hepatitis B o C. Sin embargo, esto no exime de realizar, para su uso en práctica clínica, el mismo despistaje que con otros biológicos.

En relación con las infecciones intestinales graves, la tasa de incidencia de gastroenteritis e infección por *Clostridium difficile* fue superior en pacientes con CU tratados con VDZ (0,1 por 100 pacientes-año y 0,3 por 100 pacientes-año, respectivamente) frente a placebo.

Neoplasias

En la escasa evidencia disponible, no se ha encontrado relación entre el uso de VDZ y el desarrollo de cáncer. En los ensayos pivotaes controlados con placebo y estudios poscomercialización posteriores se han detectado tumores en < 0,7% de los participantes²⁴. En un reciente estudio se ha observado que las tasas de neoplasias que se vieron en los estudios de extensión de los ensayos pivotaes eran menores de las esperadas²⁵. No obstante, dada la posibilidad teórica de mayor riesgo de neoplasias a nivel gastrointestinal y dado su mecanismo de acción a nivel digestivo, se necesitarían estudios prospectivos a largo plazo que descarten esta posibilidad con mayor certeza.

Reacciones infusionales

A diferencia de otros fármacos empleados en el tratamiento de la CU, los datos obtenidos de ensayos clínicos pivotaes y los estudios de cohorte poscomercialización



describen que menos del 5% de los pacientes que reciben VDZ experimentan una reacción infusional y en menos del 1% es necesario interrumpir la infusión²⁴. En los estudios de vida real tampoco se han referido apenas reacciones infusionales.

Manifestaciones neurológicas

El mecanismo de acción de VDZ es similar al de natalizumab, anticuerpo monoclonal dirigido a la integrina $\alpha 4$, de ahí la preocupación por el posible desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. En los GEMINI todos los pacientes completaban un *check-list* estandarizado que evaluaba la aparición de nuevos síntomas neurológicos, y se les instaba a contactar ante la presencia de cualquier síntoma neurológico de reciente aparición. No se observó ningún caso de leucoencefalopatía multifocal progresiva en los estudios pivotaes ni en los estudios de cohorte poscomercialización, con una excepción, un caso publicado de un paciente con virus de inmunodeficiencia humana que fue tratado con VDZ y metotrexato. Se consideró que el factor de riesgo para el desarrollo de LMP fue la presencia del virus de inmunodeficiencia humana y no el tratamiento con VDZ. La reacción adversa más frecuente de tipo neurológico en los pacientes tratados con VDZ fueron parestesias que se resolvieron con el tiempo sin necesidad de tratamiento específico²⁴.

Inmunitarios: respuesta a vacunas

De igual modo, por su mecanismo de acción específico en el tracto digestivo, la utilización de VDZ parece que podría no afectar a la respuesta de vacunas sistémicas²⁶. En un ensayo clínico aleatorizado de fase I, los individuos sanos expuestos a VDZ no presentaron tasas menores de seroconversión frente al virus de la hepatitis B (vacuna administrada por vía intramuscular). Sin embargo, la exposición a VDZ parece influir en la respuesta a vacunas orales, observándose una disminución en la tasa de inmunidad protectora tras la vacuna oral del cólera.

Complicaciones posquirúrgicas

Un metaanálisis reciente con cinco estudios heterogéneos con pacientes con CU y enfermedad de Crohn (sin analizar por tipo de enfermedad) no demostró mayor riesgo de complicaciones en los tratados con VDZ²⁷.

■ SITUACIONES ESPECIALES

Manifestaciones extraintestinales

Las manifestaciones extraintestinales inmunomediadas tienen una relación variable con la actividad inflamatoria intestinal. Así, las articulares periféricas tipo 1 y el eritema nodoso tienen una fuerte relación con la inflamación intestinal, las articulares periféricas tipo 2, el pioderma gangrenoso y la uveítis presentan una relación intermedia, y las axiales (sacroileitis y espondilitis) cursan independientemente de la enfermedad inflamatoria intestinal. VDZ, debido a su mecanismo de acción específico en el tracto digestivo, debe evaluarse fundamentalmente en el tratamiento de aquellas manifestaciones extraintestinales relacionadas con la actividad intestinal.

En un análisis *post hoc* de los ensayos clínicos GEMINI, el tratamiento con VDZ en CU no se asoció con un aumento en la incidencia de estos eventos durante el tratamiento con VDZ²⁸.

En el estudio de cohortes OBSERV-IBD, VDZ se asoció con la mejoría de manifestaciones extraintestinales. El 44,7% (21/47) de los pacientes con artritis/artralgia y el 75,0% (3/4) de pacientes con lesiones cutáneas al inicio del estudio, estaban en remisión clínica en la semana 54, si bien también se reportaron nuevas manifestaciones extraintestinales durante el seguimiento²⁹.

Una reciente revisión de series retrospectivas y casos clínicos de pacientes con espondiloartropatías periféricas asociadas a la enfermedad inflamatoria intestinal sugiere que el VDZ podría ser eficaz en este escenario (39-45%)³⁰.

La eficacia de VDZ en el tratamiento de manifestaciones extraintestinales no articulares está limitada a series cortas de casos clínicos en los que el eritema nodoso, el pioderma gangrenoso y la uveítis son las manifestaciones que presentan una buena respuesta inicial a este fármaco³¹.

Embarazo y lactancia

El VDZ es categoría B de la FDA. Al ser un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG₁, es transportado activamente a través de la placenta en el segundo/tercer trimestre.

Se puede interrumpir el tratamiento antes del parto para minimizar la transferencia al feto en las 6-10 semanas previas a la fecha probable de parto. En el registro PIANO, se observaron niveles más bajos en el recién nacido que en el suero materno³².



En una revisión de seis estudios prospectivos y observacionales, que incluían a un total de 24 embarazadas que recibieron VDZ, se observaron 11 nacimientos normales, 4 abortos espontáneos, 5 abortos electivos y 4 casos no documentados³³.

En un estudio retrospectivo publicado recientemente con 24 embarazadas en tratamiento con VDZ, se observaron 3 abortos sin probable relación con el tratamiento y 3 anomalías congénitas: displasia de cadera, estenosis de la válvula pulmonar y enfermedad de Hirschprung³⁴.

Recientemente se ha publicado un estudio prospectivo donde se comparaban 24 embarazadas con enfermedad inflamatoria intestinal en tratamiento con VDZ, con embarazadas que seguían un tratamiento con anti-TNF y terapia convencional, confirmando que VDZ es seguro durante el embarazo³⁵.

Se desconoce el riesgo de infección en el niño en aquellas embarazadas que continúan con el tratamiento sin suspenderlo en el tercer trimestre. Se recomienda explicar a las pacientes la escasa evidencia disponible y no extrapolar datos de los estudios con anti-TNF.

En relación con la lactancia, la evidencia disponible es limitada, pero probablemente se trate de un fármaco seguro durante la lactancia materna.

Reservoritis

Recientemente se han presentado evidencias sobre la eficacia de VDZ en la reservoritis crónica refractaria. La de mayor valor es un estudio abierto multicéntrico alemán que evaluó la eficacia del fármaco en 20 pacientes con reservoritis crónica refractaria (la mayoría de los pacientes refractarios a anti-TNF) y observaron un descenso en el PDAI de 10 a 3 puntos en la semana 14. En otro estudio realizado en la Cleveland Clinic, se trataron 19 pacientes con reservoritis crónica refractaria con VDZ (más del 50% refractarios a anti-TNF), el 74% de ellos experimentó una mejoría tanto clínica (PDAI modificado) como endoscópica³⁶⁻³⁷.

■ FARMACOCINÉTICA, FARMACODINAMIA E INMUNOGENICIDAD

La vida media de eliminación de VDZ se estima en 25,5 días para pacientes con CU. En los estudios GEMINI, tanto la concentración de albúmina baja como un

índice de masa corporal alto se identificaron como factores predictores de rápido aclaramiento del fármaco⁹. De hecho, estudios en vida real han confirmado estos resultados relacionándolos con peor respuesta clínica³⁸.

Las concentraciones en suero de VDZ están asociadas con la eficacia. En el GEMINI 1 se demostró que la respuesta clínica y las tasas de remisión fueron mayores a mayor concentración sérica de VDZ⁸. Varios estudios en vida real han demostrado relación entre la concentración en suero de VDZ y la eficacia del fármaco (tabla 3.3)³⁹⁻⁴¹. Dreesen *et al.*³⁹ realizaron un estudio con 179 pacientes (66 con CU) observando que niveles séricos de VDZ > 30,0 µg/mL en la semana 2, > 24,0 µg/mL en la semana 6, y > 14,0 µg/mL durante el tratamiento de mantenimiento se asocian con una mayor eficacia. De igual modo, Williet *et al.*⁴⁰ demostraron que niveles de VDZ por debajo de 18,5 µg/mL en la semana 6 se relacionan con mayor probabilidad de intensificación de tratamiento durante los primeros seis meses de tratamiento. Finalmente, Yacoub *et al.*⁴¹ realizaron otro estudio de 82 pacientes (43 con CU) con el que demostraron que

TABLA 3.3. Asociación entre los niveles séricos de concentración de vedolizumab y la eficacia del fármaco en pacientes con colitis ulcerosa					
Autor	Tipo de estudio	Método empleado	Momento de realización (semana)	Niveles (µg/mL)	Respuesta terapéutica (semana)
Dreesen	Retrospectivo	ELISA	Inducción (2)	> 28,9	Respuesta clínica (14)
			Inducción (2)	> 23,7	Curación mucosa (14)
			Inducción (6)	> 20,8	Respuesta clínica (14)
			Mantenimiento (14)	> 12,6	Respuesta clínica (14)
			Mantenimiento (14)	> 17	Curación mucosa (14)
Williet	Prospectivo	ELISA	Inducción (2)	≥ 24,5	No optimización de tratamiento (± 24)
			Inducción (2)	≥ 18,5	No necesidad de terapia extendida
			Inducción (6)	≥ 27,5	Respuesta clínica mantenida
Yacoub	Prospectivo	ELISA	Inducción (6)	> 18	Curación mucosa (54)



una concentración sérica de VDZ > 18 µg/mL en la semana 6 se relaciona con mayor probabilidad de curación mucosa en el primer año de tratamiento. En general, podría ser recomendable medir niveles de fármaco y anticuerpos para VDZ en pacientes no respondedores al final de la inducción y medir niveles de fármaco y anticuerpos para este fármaco en pacientes con pérdida de respuesta secundaria confirmada. No obstante, se necesitan más datos para establecer una relación clara entre los niveles de fármaco y anticuerpos y la eficacia del fármaco y sobre cuándo es mejor realizar la medición de los niveles de fármaco y anticuerpo.

En el GEMINI 1, la inmunogenicidad de VDZ fue baja. El 3,7% de los pacientes tuvieron al menos una muestra con anticuerpos antivedolizumab positiva y el 1% fue persistentemente positiva. Estudios en vida real han confirmado estos resultados, lo que podría explicar que añadir inmunomoduladores no modifica la eficacia de VDZ.

■ POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO GLOBAL

De acuerdo con la evidencia disponible, VDZ representa una alternativa eficaz y segura en pacientes con CU moderada a grave que han fracasado con terapia convencional o anti-TNF. En pacientes naïve a anti-TNF, por su eficacia/efectividad, perfil de seguridad y su baja inmunogenicidad, pueden ser una alternativa en pacientes con corticodependencia, corticorrefractariedad o con fracaso con inmunomoduladores convencionales pudiendo utilizarse en monoterapia.

La posología recomendada es de 300 mg de VDZ administrados mediante perfusión intravenosa en las semanas 0, 2 y 6, y posteriormente cada 8 semanas. En pacientes con pérdida de respuesta se puede valorar la intensificación del tratamiento, administrando VDZ 300 mg cada 4 semanas. Probablemente en un futuro próximo, tras las dos dosis de inducción intravenosa en las semanas 0 y 2, podamos decidir en la semana 6 si mantener terapia en perfusión intravenosa cada 8 semanas o 108 mg de forma subcutánea cada 2 semanas.

CONCLUSIONES

VDZ es una alternativa eficaz y segura en pacientes con CU moderada a grave que han fracasado con terapia convencional o con anti-TNF, y en pacientes naïve a anti-TNF con corticodependencia, corticorrefractariedad o fracaso con inmunomoduladores convencionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. European Medicines Agency. Entyvio (vedolizumab). Ficha técnica o resumen de las características del producto [consultado el 11 de enero de 2020]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/entyvio-epar-product-information_es.pdf.
2. Lam MC, Bressler B. Vedolizumab for ulcerative colitis and Crohn's disease: results and implications of GEMINI studies. *Immunotherapy*. 2014; 6: 963-71.
3. Engel T, Ungar B, Yung DE, Ben-Horin S, Eliakim R, Kopylov U. Vedolizumab in IBD-lessons from real-world experience; a systematic review and pooled analysis. *J Crohns Colitis*. 2018; 12: 245-57.
4. Schreiber S, Dignass A, Peyrin-Biroulet L, Hather G, Demuth D, Mosli M, *et al*. Systematic review with meta-analysis: real-world effectiveness and safety of vedolizumab in patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*. 2018; 53: 1048-64.
5. Sandborn WJ, Yednock TA. Novel approaches to treating inflammatory bowel disease: targeting alpha-4 integrin. *Am J Gastroenterol*. 2003; 98: 2372-82.
6. Park SC, Jeen YT. Anti-integrin therapy for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 2018; 24: 1868-80.
7. Wyant T, Fedyk E, Abhyankar B. An overview of the mechanism of action of the monoclonal antibody vedolizumab. *J Crohn Colitis*. 2016; 10: 1437-44.
8. Feagan BG, Rutgeerts P, Sands BE, Hanauer S, Colombel JF, Sandborn WJ, *et al*. Vedolizumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2013; 369: 699-710.
9. Ostermam MT, Rosario M, Lasch K, Barocas M, Wilbur JD, Dirks NL, *et al*. Vedolizumab exposure levels and clinical outcomes in ulcerative colitis: determining the potential for dose optimization. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019; 49: 408-18.
10. Sandborn WJ, Baert F, Danese S, Krznaric Z, Kobayashi T, Yao X, *et al*. Efficacy and safety of vedolizumab subcutaneous formulation in a randomized trial of patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2020; 158: 562-72.
11. Feagan BG, Rubin DT, Danese S, Vermeire S, Abhyankar B, Sankoh S, *et al*. Efficacy of vedolizumab induction and maintenance therapy in patients with ulcerative colitis, regardless of prior exposure to tumor necrosis factor antagonists. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15: 229-39.
12. Feagan B, Siegel C, Melmed G, Isaacs K, Lasch K, Rosario M, *et al*. Efficacy of vedolizumab with and without continued immunosuppressant use in Gemini 1 and Gemini 2. *Gut*. 2016; 65: A244-A245.
13. Loftus EV Jr, Colombel JF, Feagan BG, Vermeire S, Sandborn WJ, Sands BE *et al*. Long-term efficacy of vedolizumab for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2017; 11: 400-11.

14. Ollech JE, Dwadasi S, Rai V, Peleg N, Normatov I, *et al.* Efficacy and safety of induction therapy with calcineurin inhibitors followed by vedolizumab maintenance in 71 patients with severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51: 637-43.
15. Narula N, Peerani F, Meserve J, Kochhar G, Chaudrey K, Hartke J, *et al.* Vedolizumab for ulcerative colitis: Treatment outcomes from the VICTORY Consortium. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113: 1345-54.
16. Kopylov U, Verstockt B, Biedermann L, Sebastian S, Pugliese D, Sonnenberg E, *et al.* Effectiveness and safety of vedolizumab in anti-TNF-naïve patients with inflammatory bowel disease-A multicenter retrospective European study. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 24: 2442-51.
17. Yarur A, Mantzaris G, Silverberg M, Walshe M, Zazos P, Stein D, *et al.* Real-world effectiveness and safety of vedolizumab and anti-TNF in biologic-naïve ulcerative colitis patients: Results from the EVOLVE study. *J Crohn's Colitis.* 2019; 13 (Supplement 1): S400-S401.
18. Bressler B, Mantzaris G, Silverberg M, Zazos P, Stein D, Colby C, *et al.* Real-world effectiveness and safety of vedolizumab and anti-TNF in biologic-naïve Crohn's disease patients: results from the EVOLVE study. *J Crohn's Colitis.* 2019; 13 (Suppl. 1): S427-S428.
19. Chaparro M, Garre A, Ricart E, Iborra M, Mesonero F, Vera I, *et al.* Short and long-term effectiveness and safety of vedolizumab in inflammatory bowel disease: results from the ENEIDA registry. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 48: 839-51.
20. 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.
21. Peyrin-Biroulet L, Danese S, Argollo M, Pouillon L, Peppas S, Gonzalez-Lorenzo M, *et al.* Loss of response to vedolizumab and ability of dose intensification to restore response in patients with Crohn's disease or ulcerative colitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17: 838-46.
22. Sands BE, Peyrin-Biroulet L, Loftus EV, Danese S, Colombel, Toruner M, *et al.* Vedolizumab versus adalimumab for moderate to severe ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2019; 381: 1215-26.
23. Hupé M, Rivière P, Nancey S, Roblin X, Altweg R, Flippi J, *et al.* Comparative efficacy and safety of vedolizumab and infliximab in ulcerative colitis after failure of a first subcutaneous anti-TNF agent: a multicentre cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51: 852-60.
24. 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.
25. Card T, Ungaro R, Bhayat F, Blake A, Hantsbarger G, Travis S. Vedolizumab use is not associated with increased malignancy incidence: GEMINI LTS study results and post-marketing data. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 ;51: 149-57.

26. Wyant T, Leach T, Sankoh S, Wang Y, Paolino J, Pasetti MF, *et al.* Vedolizumab affects antibody responses to immunisation selectively in the gastrointestinal tract: randomised controlled trial results. *Gut*. 2015; 64: 77-83.
27. Billioud V, Ford AC, Tedesco ED, Colombel JF, Roblin X, Peyrin-Biroulet L. Preoperative use of anti-TNF therapy and postoperative complications in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2013; 7: 853-67.
28. Feagan BG, Sandborn WJ, Colombel JF, Byrne SO, Khalid JM, Kempf C, *et al.* Incidence of arthritis/arthritis in inflammatory bowel disease with long-term vedolizumab treatment: post-hoc analyses of the GEMINI Trials. *J Crohn's Colitis*. 2019; 13: 50-7.
29. Tadbiri S, Grimaud JC, Peyrin-Biroulet L, Filippi J, Pariente B, Roblin X, *et al.* Efficacy of vedolizumab on extraintestinal manifestation in patients with inflammatory bowel disease: a post-hoc analysis of the OBSERV-IBD cohort from the GETAID. *J Crohns Colitis*. 2017; 11: S42.
30. Felice C, Pugliese D, Papparella LG, Pizzolante F, Onori E, Gasbarrini A *et al.* Clinical management of rheumatologic conditions co-occurring with inflammatory bowel diseases. *Expert Rev Clin Immunol*. 2018; 14: 751-9.
31. Fleisher M, Marsal J, Lee SD, Frado LE, Parian A, Korelitz BI, *et al.* Effects of vedolizumab therapy on extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2018; 63: 825-33.
32. Mahadevan U, Martin C, Kane SV, Dubinsky M, Sands BE, Sandborn W. Do Infant Serum Levels of Biologic Agents at Birth Correlate With Risk of Adverse Outcomes? Results From the PIANO Registry. *Gastroenterology*. 2016; 150: S91-92.
33. Mahadevan U, Vermeire S, Lasch B, 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: 941-50.
34. Moens A, van Hoeve K, Humblet E, Rahier JF, Bossuyt P, Dewit S, *et al.* Outcome of pregnancies in female patients with inflammatory bowel disease treated with vedolizumab. *J Crohns Colitis*. 2017; 11: 1353-61.
35. Bar-Gill Shitrit A, Ben Ya'acov A, Livovsky DM, Cuker T, Farkash R, Hoyda A, *et al.* Exposure to vedolizumab in IBD pregnant women appears of low risk for mother and neonate: a first prospective comparison study. *Am J Gastroenterol*. 2019; 114: 1172-75.
36. Bar F, Kuhbacher T, Dietrich NA, Krause T, Stallmach A, Teich N, *et al.* Vedolizumab in the treatment of chronic, antibiotic-dependent or refractory pouchitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47: 581-7.
37. Singh A, Khan F, López R, Shen B, Philpott J. Vedolizumab for chronic antibiotic-refractory pouchitis. *Gastroenterol Rep*. 2019; 7: 121-6.
38. Rosario M, Dirks NL, Gastonguay MR, *et al.* Population pharmacokinetics-pharmacodynamics of vedolizumab in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2015; 42: 188-202.



39. Al-Bawardy B, Ramos GP, Willrich MAV, *et al.* Vedolizumab drug level correlation with clinical remission, biomarker normalization, and mucosal healing in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2019; 25: 580-6.
40. Dreesen E, Verstockt B, Bian S, *et al.* Evidence to support monitoring of vedolizumab trough concentrations in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018; 16: 1937-46.
41. Williet N, Boschetti G, Fovet M, *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.
42. Yacoub W, Williet N, Pouillon L, *et al.* Early vedolizumab trough levels predict mucosal healing in inflammatory bowel disease: a multicentre prospective observational study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018; 47: 906-912.
43. Takatsu N, Hisabe T, Higashi D, *et al.* Vedolizumab in the treatment of ulcerative colitis: an evidence based review of safety, efficacy and place of therapy. *Core Evid.* 2020; 15: 7-20.

CAPÍTULO 4

Pequeñas moléculas. Tofacitinib en el tratamiento de la colitis ulcerosa



AUTORES:

Amalia Carmona Campos

Servicio de Aparato Digestivo del Hospital POVISA. Vigo

M.^a Teresa Diz-Lois Palomares

Servicio de Aparato Digestivo del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña.

RESUMEN

Los avances realizados en el conocimiento de la etiopatogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) han permitido el desarrollo de nuevos fármacos dirigidos hacia dianas terapéuticas no cubiertas hasta este momento. En los últimos años se está desarrollando un grupo de fármacos, denominados pequeñas moléculas (SMD, siglas del término en inglés *small molecules drugs*), de síntesis química y administración oral, que están demostrando ser eficaces en varias enfermedades de base inmunológica, entre las que se encuentran la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis ulcerosa (CU)^{1,2}. Tofacitinib es el primer fármaco de este grupo que ha demostrado eficacia y tiene indicación aprobada para el tratamiento de inducción y mantenimiento de la remisión de la CU. En este capítulo desarrollaremos el concepto de pequeñas moléculas, estudiaremos aspectos clave en el conocimiento y uso del tofacitinib y haremos un repaso de las nuevas pequeñas moléculas en desarrollo, con sus diferentes mecanismos de acción.

■ INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inmunomediada crónica progresiva e incapacitante, que afecta al colon, y que puede asociarse a manifestaciones extraintestinales. Históricamente su tratamiento médico principal estaba basado en varias pequeñas moléculas que incluyen los corticoides, aminosalicilatos e inmunomoduladores (azatioprina, metotrexato), que hoy se consideran “tratamiento convencional”.

Con los avances realizados en la década de los noventa en la comprensión de la patogénesis (con los que se conocieron el papel de diversas células, citoquinas y moléculas de adhesión) llegaron los primeros tratamientos biológicos, anticuerpos de producción *in vitro* con técnicas avanzadas de biotecnología, dirigidos a bloquear una citoquina o molécula de adhesión concreta. Inicialmente fueron los anticuerpos anti-TNF, que dieron paso a muchos otros anticuerpos para varias enfermedades inmunomediadas.

Para la CU, infliximab (anti-TNF) demostró eficacia en el año 2005 (estudios ACT 1 y 2), y posteriormente adalimumab (estudios ULTRA en 2011) y golimumab (estudios PURSUIT en 2014), ambos anti-TNF. Hasta el 2013 no aparece ningún nuevo tratamiento hacia otra diana terapéutica. En dicho año se publica el



estudio GEMINI 1, que demuestra la eficacia de vedolizumab (anticuerpo frente a la interina alfa4-beta7) para la CU. Ya más recientemente, otro biológico hacia otra diana, ustekinumab (anticuerpo frente a IL12/23), demuestra también eficacia en la CU, con la publicación del estudio UNIFI en 2019.

Los fármacos biológicos han demostrado conseguir objetivos de remisión libre de esteroides, la curación mucosa, la prevención del daño crónico, la mejoría en la calidad de vida de los pacientes, y tener un impacto positivo en la historia natural de la enfermedad³⁻⁵. Sin embargo, tienen una eficacia limitada. Aproximadamente un tercio de los pacientes no responde (fracaso primario) y dentro de los respondedores un 30%-50% perderá la respuesta con el paso del tiempo (fracaso secundario). Estos tratamientos son proteínas grandes, que requieren administración parenteral y que pueden generar la formación de anticuerpos, lo que puede conllevar efectos adversos y pérdida de respuesta⁶. Además, existen otros efectos adversos, como reacciones inmunitarias paradójicas o infecciones, que limitan su administración. Y a pesar del ahorro que ha supuesto la llegada de los biosimilares, son fármacos asociados a un coste sanitario elevado.

Por ello sigue existiendo una necesidad clínica de tratamientos eficaces y seguros para la EI. En este contexto ha aumentado el interés en nuevas pequeñas moléculas en las enfermedades inmunomediadas^{1,2}.

■ PEQUEÑAS MOLÉCULAS

Pequeñas moléculas

Recientemente ha surgido el interés en nuevos principios activos no biológicos, calificados como nuevas pequeñas moléculas (SMD, siglas del término en inglés *small molecules drugs*). Son compuestos bioquímicos de pequeño tamaño, habitualmente inferior a 1KDa⁷. Aunque pueden tener cualquier clase de estructura química, la mayoría son moléculas orgánicas de carbono, nitrógeno y oxígeno. Su tamaño pequeño les permite atravesar más fácilmente las membranas celulares y ejercer su acción en el interior de la célula. Se trata de estructuras de síntesis química y más estables frente a variaciones en las condiciones externas, por ejemplo, de luz o temperatura.

Se metabolizan como otras moléculas químicas, mediante vías catabólicas fundamentalmente del hígado y del riñón. Tienen una vida media corta, por lo que

FIGURA 4.1. Pequeñas moléculas en la colitis ulcerosa. *Estudios en población japonesa. EMA: siglas en inglés de *Agencia Europea del Medicamento*

MECANISMOS DE ACCIÓN	FÁRMACO	ESTUDIOS FASE 2	ESTUDIOS FASE 3	APROBADO
Inhibidores JAK	Tofacitinib (Xeljanz®)	A3921063	OCTAVE 1 OCTAVE 2 OCTAVE Sustain OCTAVE OLE	EMA: 2018
	Filgotinib	SELECTION 1	SELECTION 1	
	Upadacitinib	U-ACHIEVE	U-ACHIEVE U-ACCOMPLISH NCT03006068	
	TD-1473 PF-06651600 / PF-06700841	NCT03758443 NCT02958865	NCT03758443	
	Peficitinib	NCT01959282	NO PLANEADO	
Moduladores del receptor de la S1P	Ozanimod	TOUCHSTONE NCT02435992	NCT03915769 NCT02435992* NCT02531126 (OLE)	
	Etrasimod	OASIS	ELEVATE UC 12 ELEVATE 52 ELEVATE OLE NCT04176588*	
Inhibidores de la PDE 4	Apremilast (Otezla®)	NCT02289417	NO PLANEADO	
Antagonistas de las interinas orales	AJM300	JapicCTI-132291	NCT03531892*	

su administración es una o dos veces al día. La relación entre la dosis de fármaco administrada y sus concentraciones plasmáticas es lineal y por tanto predecible.

En la figura 4.1 se muestra el desarrollo de las pequeñas moléculas estudiadas en la CU.

Diferencias entre biológicos y pequeñas moléculas

La diferencia fundamental de los biológicos con las pequeñas moléculas es el tamaño. Los fármacos biológicos son estructuras macromoleculares proteicas complejas, con peso molecular > 1 kDa, y generalmente en torno a 150 kDa. Esto influye en la vía de administración, en su capacidad inmunógena, en su vida media y en la localización de su acción, entre otros factores^{1,2,7,8,9}.

- **Producción compleja, con mayores costes.** La manufactura de los fármacos biológicos precisa de células modificadas genéticamente y pequeñas variaciones en el proceso de fabricación pueden causar cambios significativos en la eficacia o inmunogenicidad. Además, son compuestos muy sensibles a los cambios en las condiciones físicas, por lo que su transporte y almacenamiento



también presentan requerimientos especiales⁵. Todo ello hace que sea un proceso con mayores costes.

- **Vía de administración.** Todos los fármacos biológicos requieren administración por vía parenteral, ya sea mediante infusión intravenosa o inyección subcutánea. Esto puede ser una incomodidad para su uso crónico en algunos pacientes. Además, la administración parenteral está asociada a un mayor coste: visitas al hospital de día para la infusión, personal especializado, material fungible específico, condiciones de almacenamiento, etc.
- **Vida media/eliminación.** Dada esta naturaleza de anticuerpos/proteínas grandes, la degradación de los biológicos se realiza por proteasas y es lenta, no existen interacciones con otros fármacos y su vida media es larga. La vida media corta de los SMD puede constituir una ventaja en ciertas situaciones como son la necesidad de cirugía a corto plazo, la presencia de una infección grave o el embarazo⁹. Sin embargo, la degradación competitiva de las SMD en procesos catabólicos provoca más posibilidad de interacciones con otros fármacos. Las SMD en desarrollo son metabolizadas a nivel hepático por la vía enzimática del citocromo P450. Esto supone que todos aquellos fármacos que funcionen como inductores, inhibidores o incluso sustratos de esta vía enzimática tendrán la capacidad de modificar la concentración del fármaco con el consecuente riesgo tanto de reducción de eficacia como de toxicidad. Del mismo modo, el metabolismo del fármaco también se ve afectado por la función hepática del paciente, por lo que será necesario el ajuste de dosis. Minimizar este primer paso hepático es un reto en el diseño de nuevos fármacos⁷.
- **Capacidad inmunógena.** Tiene dos implicaciones fundamentales. La primera está relacionada con la eficacia: el desarrollo de anticuerpos antifármaco se asocia a pérdida de respuesta al mismo e imposibilita la realización de pautas intermitentes⁶. La segunda está relacionada con la seguridad y el desarrollo de reacciones infusionales, potencialmente graves en algunos casos. Las SMD no generan inmunidad¹⁰, por lo que no tienen estos inconvenientes, aunque pueden inducir también reacciones de hipersensibilidad idiosincrásicas y alergias.
- **Localización de su acción.** Los biológicos no atraviesan membranas, por lo que su diana de acción debe ser extracelular. A la vez, los agentes biológicos son fármacos altamente específicos frente a su diana. En cambio, las SMD pueden atravesar membranas y ejercer su acción intracelular, a la vez que pueden con más facilidad provocar un amplio abanico de efectos sistémicos al poder bloquear

TABLA 4.1. Características diferenciales de los fármacos biológicos y las pequeñas moléculas

	Fármacos biológicos	Pequeñas moléculas
Peso molecular	> 1 kDa	< 700 Da
Estructura	Secuencia conocida, pero estructura tridimensional variable, glicosilación	Estructura bien definida
Producción	Compleja	Simple
Administración	Parenteral	Oral
Estabilidad	Sensible a proteasa y calor	Estable
Degradación	Lento por proteasas	Metabolismo hepático-renal
Interacciones farmacológicas	No	Posible con fármacos con misma vía de degradación
Vida media <i>in vivo</i>	Larga	Corta
Inmunogenicidad	Riesgo potencial	Bajo riesgo
Diana	Extracelular	Intracelular
Especificidad	Bloqueo específico de una vía	Inhibición enzimática compartida en más vías (menor especificidad)
Coste	Alto	Bajo/ variable

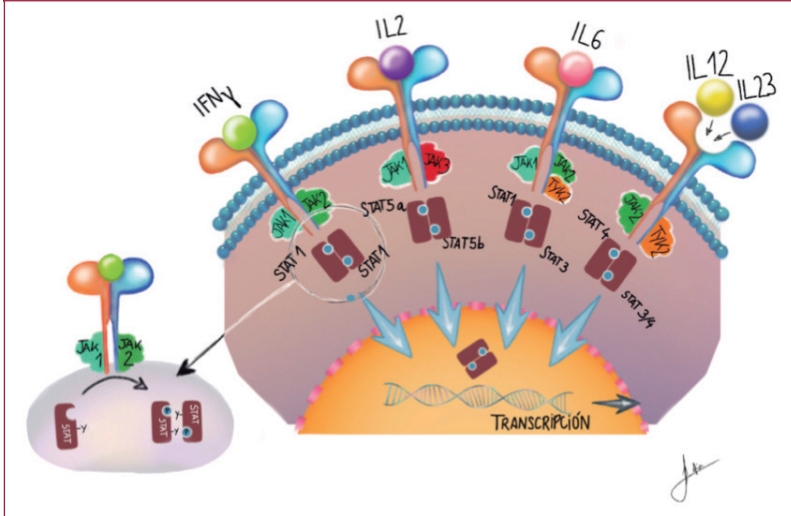
diferentes citoquinas y vías inflamatorias simultáneamente, que incluye efectos no deseados¹¹.

En la tabla 4.1 se resumen las principales diferencias entre los fármacos biológicos y las pequeñas moléculas.

■ INHIBICIÓN DE LAS JANUS QUINASAS (JAK)

Vía de la señalización JAK-STAT

La vía de señalización JAK-STAT es una de las vías intracelulares que traslada al interior de la célula la activación de un receptor de superficie de membrana, por su unión generalmente con una citoquina u otra molécula de señalización (hormonas, etc.).

FIGURA 4.2. Vía de señalización JAK-STAT

Existen varios protagonistas en estas vías de activación (figura 4.2).

1. Ligandos: citoquinas y otras moléculas de señalización. Las citoquinas constituyen un grupo amplio de más de 50 proteínas de bajo peso molecular que son secretadas por varios tipos de células y regulan diferentes funciones celulares. Intervienen en múltiples procesos, como el crecimiento posnatal o la hematopoyesis, y son especialmente importantes en la regulación de las respuestas inmune e inflamatoria. Están implicadas en la respuesta inmune innata y adaptativa, y son cruciales en el desarrollo y homeostasis de los linfocitos así como en la diferenciación a linfocitos T helper y de memoria. Estas citoquinas actúan a través de determinados receptores, algunos de los cuales están ligados a la vía de señalización JAK-STAT. Esta vía no solo se ha descrito para citoquinas e interferones, sino que también puede ser activada por hormonas como la eritropoyetina, la trombopoyetina y la hormona de crecimiento.

2. Receptores. Los receptores celulares sobre los que actúan estos ligandos están compuestos por un dominio extracelular, un segmento transmembrana y un dominio intracelular. Este último carece de actividad catalítica pero está ligado a unas proteínas con actividad enzimática tirosín-quinasa denominadas JAK (siglas del término en inglés *janus kinases*). La unión de la citoquina a su receptor en la superficie

TABLA 4.2. Principales citoquinas proinflamatorias y receptores implicados en la vía JAK-STAT en la EI

Citoquinas	Familia de receptores	Señalización	Funciones
IL-6	Receptores tipo I	gp 130	 • Producida por la mayoría de las células estromales e inmunes en respuesta a un estímulo inflamatorio. • Mediador en la respuesta en la fase aguda. • Mantenimiento de la inflamación crónica.
IL-12, IL-23		IL-12	 • Regulan la respuesta adaptativa: • Diferenciación Th1 y Th17.
IL-3, IL5		Cadena común β	 • Promueven la activación leucocitaria. • Activan la hematopoyesis en la infección.
IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21		Cadena común γ	 • Regulan la respuesta adaptativa: • Maduración de los linfocitos B. • Diferenciación Th1, Th2, Th17.
IFN α , IFN γ	Receptores tipo II	Interferón tipo 1, 2, 3	 • Respuesta ante bacterias patógenas: • Regeneración epitelial. • Función barrera intestinal.
IL-13		IL-10	 • Respuesta ante bacterias patógenas: • Regeneración epitelial. • Función barrera intestinal.

celular provoca cambios estructurales en dicho receptor que llevan a la activación a nivel citoplasmático del par de JAK asociado a ese receptor (tabla 4.2). Existen varios tipos de receptores, que se clasifican de acuerdo con su estructura molecular.

3. Janus kinasas. Son proteínas de la familia de las tirosina quinasas, dispuestas a nivel intracelular en relación con los receptores de membrana, con función de transducción de la señal. Las JAK actúan en pares, como consecuencia de la activación del receptor de membrana al que van unidas. Se han descrito varios tipos de proteínas JAK: JAK1, JAK2, JAK3 y tirosina quinasa 2 (TYK2). Mientras que las JAK1, JAK2 y TYK2 son ubicuas, JAK3 se encuentra predominantemente en células hematopoyéticas, mieloides y linfoides¹²⁻¹⁴.



Diferentes combinaciones de JAK están ligadas a diferentes receptores de forma específica y, por tanto, median la señal de citoquinas específicas. JAK3 es la más selectiva, actuando solo sobre aquellos receptores que comparten la cadena γ , mientras que JAK2 es la menos selectiva, ya que actúa sobre múltiples receptores. Una vez activadas, gracias a su actividad tirosín-quinasa, fosforilan residuos hidroxilo de tirosina en sus proteínas diana, que son los STAT (siglas del término en inglés *signal transducers and activators of transcription*).

4. Proteínas STAT. Se distinguen siete tipos: STAT1, STAT2, STAT3, STAT4, STAT5A, STAT5B y STAT6. Se trata de transductores de señal que, una vez activados, forman homó o heterodímeros que son translocados al núcleo celular donde se unen al ADN mediando la transcripción de genes específicos¹³ que incluyen diversas proteínas inflamatorias.

En la figura 4.2 se representa la vía de señalización JAK-STAT (adaptación de Panés⁹).

Relación con la enfermedad inflamatoria intestinal

La patogénesis de la EII ha sido estudiada ampliamente y, aunque aún quedan muchos aspectos por explorar, actualmente está aceptado que el desarrollo de una respuesta inmune aberrante (que provoca inflamación y daño tisular crónicos) constituye la base del paradigma.

Las funciones celulares asociadas a la respuesta inmune en la EII están reguladas por múltiples citoquinas diferentes que señalizan a través de determinadas combinaciones de JAK y otras vías de transducción intracelulares. Estas citoquinas son producidas por células del sistema inmunitario (neutrófilos, macrófagos, células dendríticas, células *natural killer* y diferentes tipos de linfocitos) pero también por células no inmunes, como son las células epiteliales y mesenquimales¹⁵. Algunos de los principales mediadores inflamatorios en la EII, como por ejemplo el $\text{TNF}\alpha$ o la IL-1, no usan la vía JAK-STAT para la señalización en su unión al receptor; sin embargo, inducen la expresión de una amplia cascada de mediadores proinflamatorios que sí actuarán a través de dicha vía¹³.

Diferentes estudios han demostrado la asociación entre alteraciones en la regulación de la vía JAK-STAT y la EII. Se ha observado una sobreexpresión de algunos de sus componentes, tanto en la CU¹⁶ como en la EC¹⁷ y la presencia de determinados polimorfismos genéticos en los genes que codifican esta vía se ha asociado

con una mayor susceptibilidad para el desarrollo de la enfermedad¹⁸. De este modo, y de forma paralela a lo que ocurre con otras enfermedades de base inmunológica, como la artritis reumatoide o la psoriasis, la inhibición de la vía JAK-STAT ha surgido como una prometedora diana terapéutica.

En la tabla 4.2 se muestran las principales citoquinas proinflamatorias relacionadas con la EI, la vía de señalización correspondiente y los procesos de la cascada inflamatoria en los que están implicadas^{13,19}.

Dificultades en la inhibición de la vía JAK-STAT como diana terapéutica

La vía de señalización JAK-STAT es compleja y presenta características que dificultan las posibles intervenciones terapéuticas sobre la misma, principalmente derivadas de su menor especificidad.

Por un lado, diferentes receptores poseen cadenas proteicas en común que pueden usar las mismas proteínas JAK como ligandos. De este modo una misma proteína JAK puede ser activada por varios receptores (figura 4.2). Por ejemplo, se ha visto que la gp130 (que comparten los receptores de la IL-6 e IL-11) inicia la activación de JAK1, JAK2 y TYK2²⁰. Esto conlleva no solo una disminución de la potencia de la inhibición buscada sino también una disminución de la especificidad, con el consecuente aumento de riesgo de eventos adversos.

Además, diferentes interleuquinas, con distintas acciones y que actúan a través de diferentes receptores, utilizan el mismo par JAK-STAT para la señalización. Por ejemplo, tanto la IL-6 como la IL-10 inducen la activación de JAK1-STAT3 por vías aparentemente idénticas y, sin embargo, mientras que la IL-6 es proinflamatoria, la IL-10 tiene propiedades antiinflamatorias. Como consecuencia, la inhibición de la JAK1 podría tener un efecto bidireccional en el control de la actividad inflamatoria²¹.

También se ha observado que defectos en una única proteína de las familias JAK o STAT pueden compensarse con la acción de otras proteínas pertenecientes a la misma familia. Por ejemplo, debido a la gran homología entre ambas proteínas, la delección de STAT3 conlleva una actividad compensatoria de la STAT1 en la señalización de la IL-6²². Una compensación similar podría ocurrir también en el contexto de la inhibición farmacológica.



El realizar una inhibición más generalizada como respuesta a esta falta de especificidad se asocia a un aumento de efectos no deseados. En la inhibición pan-JAK se ha observado que la inhibición de la JAK2 resulta en defectos en la hematopoyesis a través de la inhibición de la eritropoyetina, trombopoyetina y la familia de las citoquinas asociadas a los receptores que comparten la cadena β ²³.

Utilizar la familia de las STAT como diana terapéutica implica todavía una mayor complejidad, debido principalmente a la elevada homología y redundancia funcional entre ciertas STAT²².

Por último, la posibilidad de actuación de forma conjunta JAK-STAT se asocia a un riesgo muy elevado de eventos adversos, entre los que se incluyen las complicaciones infecciosas graves¹³. Esto obliga al desarrollo de modelos preclínicos previos a la realización de ensayos clínicos. En el caso de la EI, disponemos de escasos estudios preclínicos acerca de la farmacodinamia y farmacocinética de la inhibición conjunta JAK-STAT y la mayor parte del conocimiento actual proviene de la investigación clínica en pacientes con patología reumatológica y dermatológica¹³.

■ TOFACITINIB EN LA COLITIS ULCEROSA

En octubre de 2018 tofacitinib (Xeljanz®) obtiene la autorización de la EMA (*European Medicines Agency*) para el tratamiento de pacientes adultos con colitis ulcerosa activa moderada-grave, que han tenido respuesta insuficiente, una pérdida de respuesta, o han sido intolerantes a tratamiento convencional o a un medicamento biológico²³.

Mecanismo de acción

Tofacitinib es una pequeña molécula que actúa inhibiendo sobre todo la JAK1 y JAK3 y en menor medida JAK2²⁴. Se une de forma selectiva y reversible al sitio de unión del ATP (adenosina trifosfato) en la quinasa. Esta acción bloquea la transducción de señales a través de los receptores que comparten la cadena común γ (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21 e interferones de los tipos I y II) y atenúa la acción de las citoquinas proinflamatorias como la IL-6 y el interferón γ , lo que resulta en la supresión de las células B y T manteniendo la función reguladora de los linfocitos T²⁵.

En la figura 4.2 se representa el mecanismo de acción de tofacitinib.

Posología y administración

De acuerdo con la ficha técnica del Xeljanz^{®24} y el documento de posicionamiento de la AEMPS (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*)²⁵, la dosis recomendada en el tratamiento de la colitis ulcerosa es de 10 mg dos veces al día por vía oral durante 8 semanas para la inducción, seguidos de 5-10 mg dos veces al día como mantenimiento, según respuesta.

Se absorbe rápidamente tras su administración oral y alcanza el pico de concentración en plasma a los 30 minutos. Su vida media es de tres horas y se elimina por vía renal en un 30% y hepática en un 70%.

Debido a que se elimina en su mayor parte por metabolismo hepático, es importante tener en cuenta el uso de fármacos concomitantes para el ajuste de dosis. La dosis diaria total de tofacitinib debe reducirse en pacientes que estén tomando inhibidores del CYP3A4 y del CYP2C19, como por ejemplo ketoconazol y fluconazol, respectivamente.

En la ficha técnica también se establecen recomendaciones para el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal, insuficiencia hepática moderada y desarrollo de toxicidad hematológica. Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) (tabla 4.3).

TABLA 4.3. Manejo de los eventos adversos en el tratamiento con tofacitinib (adaptado de ficha técnica²⁴)

Evento adverso		Manejo
Hematológicos		
Recuento linfocitario (células/mm ³)	≥ 750	Mantener dosis.
	500-750	Realizar control analítico rutinario. Si persiste en dos controles consecutivos: • Si estaba con dosis de 10 mg dos veces/día: bajar a 5 mg dos veces/día. • Si estaba con dosis de 5 mg dos veces/día: parar tratamiento.
	< 500	Control analítico en 7 días. Si se confirma: parar tratamiento. No iniciar tratamiento si recuento absoluto de linfocitos < 750 células/mm ³ .
Recuento de neutrófilos (células/mm ³)	> 1.000	Mantener dosis.
	500-1.000	Realizar control analítico rutinario. Si persiste en dos controles consecutivos: • Si estaba con dosis de 10 mg dos veces/día: bajar a 5 mg dos veces/día. • Si estaba con dosis de 5 mg dos veces/día: parar tratamiento.
	< 500	Control analítico en 7 días. Si se confirma: parar tratamiento.



TABLA 4.3. Manejo de los eventos adversos en el tratamiento con tofacitinib (adaptado de ficha técnica ²⁴) (continuación)		
Evento adverso		Manejo
Hemoglobina (g/dL)	≥ 9 con disminución ≤ 2 < 8 o disminución > 2	Mantener dosis. Si se confirma en dos controles: interrumpir hasta que los valores se hayan normalizado. No iniciar tratamiento si niveles de hemoglobina inferiores a 9 g/dl.
Función renal		
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	≥ 30 < 30	Mantener dosis. • Si estaba con dosis de 10 mg dos veces/día: bajar a 5 mg dos veces/día. • Si estaba con dosis de 5 mg dos veces/día: bajar a 5 mg en dosis única diaria. Los pacientes con insuficiencia renal grave deben seguir tomando una dosis reducida incluso después de la hemodiálisis.
Función hepática		
Escala de Child-Pugh	Child-Pugh A Child-Pugh B Child-Pugh C	No precisa modificación de dosis. • Si estaba con dosis de 10 mg dos veces/día: bajar a 5 mg dos veces/día. • Si estaba con dosis de 5 mg dos veces/día: bajar a 5 mg en dosis única diaria. Contraindicado.
Perfil lipídico		
Realizar analítica a las 8 semanas de inicio del tofacitinib. Valorar inicio de tratamiento hipolipemiante de acuerdo con recomendaciones de guías de práctica clínica vigentes.		
Infecciones		
Generalidades	No iniciar tratamiento en caso de infección activa, incluidas las infecciones localizadas. Considerar riesgos/beneficios antes de comenzar el tratamiento con tofacitinib en pacientes: • Con infecciones recurrentes. • Con antecedentes de infecciones graves o una infección oportunista. • Que hayan residido o viajado a regiones endémicas de micosis. • Que sufran enfermedades subyacentes que puedan predisponer a las infecciones. • Mayores de 65 años. Vigilancia estrecha de signos/síntomas de infección durante y después del tratamiento. Interrumpir el tratamiento en caso de infección grave, infección oportunista o sepsis.	



TABLA 4.3. Manejo de los eventos adversos en el tratamiento con tofacitinib (adaptado de ficha técnica²⁴) (continuación)

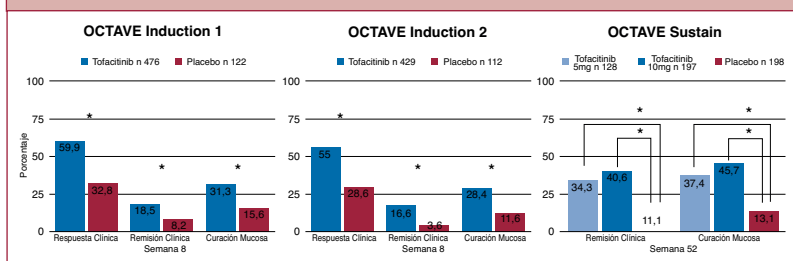
Evento adverso	Manejo
Tuberculosis	Descartar infección latente o activa antes de iniciar el tratamiento. En caso de TB latente iniciar tratamiento antibiótico estándar antes de iniciar el tofacitinib. Monitorizar la aparición de signos/síntomas durante el tratamiento con tofacitinib.
Reactivaciones virales	Herpes zóster: Considerar vacunación antes de iniciar el tratamiento. Virus hepatitis: Realizar serologías antes de iniciar el tratamiento y actuar de acuerdo con las guías de práctica clínica vigentes.
Tuberculosis	Puesta al día del calendario de vacunación antes de iniciar tratamiento con tofacitinib, igual que con los tratamientos biológicos. No administrar vacunas de microorganismos vivos simultáneamente con tofacitinib. Deben administrarse ≥ 2 semanas, preferiblemente 4 semanas, antes del inicio del tratamiento. Debe tenerse en cuenta la inmunosupresión preexistente del paciente.
Piel	
Cáncer de piel no melanoma: se recomienda análisis periódico de la piel en pacientes con un mayor riesgo de cáncer de piel.	

Eficacia

Ensayos clínicos de desarrollo de tofacitinib en CU

La eficacia de tofacitinib ha sido evaluada en un ensayo clínico de fase 2 y en tres de fase 3, en pacientes con CU moderada-grave.

En el estudio de fase 2, multicéntrico y doble ciego, se ensayaron cuatro dosis diferentes del fármaco^{26,27}. Se incluyeron 194 pacientes que fueron aleatorizados a recibir 0,5 mg, 3 mg, 10 mg, 15 mg de tofacitinib o placebo dos veces al día durante 8 semanas y fueron seguidos hasta completar 12 semanas. El objetivo principal fue la respuesta clínica en la semana 8. Entre los objetivos secundarios se encontraban la remisión clínica y la respuesta y remisión endoscópicas en la semana 8. Un 78% (38/49) de los pacientes que recibieron la dosis de 15 mg alcanzó el objetivo principal, y este porcentaje fue significativamente superior al grupo placebo (20/48, 42%; $p < 0,001$). En los grupos de dosis inferiores la diferencia no alcanzó la significación estadística. Sin embargo, sí se alcanzó la significación estadística en la remisión clínica con las dosis de 3 mg (11/33, 33%, $p = 0,01$), 10 mg (16/33, 48%, $p < 0,001$) y 15 mg (20/49, 41%, $p < 0,001$) de tofacitinib con respecto a placebo (5/48, 10%). La remisión endoscópica fue también superior

FIGURA 4.3. Resultados de los estudios OCTAVE

en las dosis de 3 mg (6/33, 18%, $p = 0,01$), 10 mg (10/33, 30%, $p < 0,001$) y 15 mg (13/49, 27%, $p < 0,001$) de tofacitinib comparadas con placebo (1/48, 2%).

Basándose en estos resultados positivos se desarrollaron los ensayos clínicos de fase 3 aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, de inducción OCTAVE 1 y 2, de idéntico diseño²⁸. Se incluyeron 598 y 541 pacientes, respectivamente, con CU activa moderada-grave a pesar del tratamiento previo convencional ($n = 550$ pacientes, 48%) o fallo de anti-TNF ($n = 589$ pacientes, 52%). Fueron aleatorizados a recibir 10 mg de tofacitinib o placebo dos veces al día durante 8 semanas. El objetivo principal fue la remisión clínica en la semana 8, definida como una puntuación total de Mayo menor o igual a 2, sin ninguna subpuntuación > 1 y subpuntuación de sangrado rectal de 0, que se alcanzó en ambos estudios (figura 4.3). Tofacitinib también demostró su superioridad con respecto a placebo en la tasa de curación mucosa en la semana 8. Durante ambos estudios se permitió el uso concomitante de aminosalicilatos orales y corticoides orales a dosis estables. No se permitió el uso de tiopurinas o metotrexato.

Los pacientes que experimentaron respuesta clínica en la fase de inducción fueron incluidos en el estudio de mantenimiento OCTAVE Sustain²⁶. En este estudio un total de 593 pacientes fueron aleatorizados de nuevo a recibir tofacitinib de mantenimiento a dosis de 5 mg, 10 mg o placebo dos veces al día. Se requirió una reducción gradual de la dosis de corticoides hasta su suspensión. El objetivo principal de remisión clínica en la semana 52, definida igual que en los estudios de inducción, fue significativamente mayor en ambos grupos de tratamiento frente a placebo (figura 4.3). También una mayor proporción de pacientes alcanzó la curación mucosa en la semana 52 en ambos grupos de tratamiento.

Uno de los objetivos secundarios fue la remisión sostenida a las 52 semanas sin tratamiento con corticoides: de los pacientes que estaban en remisión al inicio del estudio de mantenimiento, el 35,4%, el 47,3% y el 5,1% de los tratados con tofacitinib 5 mg, 10 mg y placebo, respectivamente, mantuvieron la remisión, libres de esteroides.

Se midió la calidad de vida relacionada con la salud mediante los cuestionarios IBDQ y SF-36v2 Health Survey, que también fue superior en el grupo de tratamiento comparado con el grupo placebo²⁹.

Actualmente está en curso el estudio de abierto OCTAVE Open (Clin Gov NCT01470612), en fase 3 a largo plazo, no controlado, diseñado para evaluar la seguridad a largo plazo de tofacitinib. Se incluyeron todos los pacientes que completaron los estudios de inducción y mantenimiento (OCTAVE 1 y 2 y OCTAVE Sustain), y también los no respondedores que recibieron de forma abierta el tratamiento. En este estudio los pacientes incluidos en el OCTAVE Sustain en remisión a la semana 52 fueron asignados a la dosis de 5 mg dos veces al día mientras que los pacientes que completaron la inducción de 8 semanas como no respondedores, y aquellos que completaron el OCTAVE Sustain pero sin criterios de remisión o fallo del tratamiento, fueron asignados a la dosis de 10 mg dos veces al día. El objetivo principal es la seguridad medida en número de eventos adversos a largo plazo. El 84 % de pacientes seguidos está con dosis de 10 mg cada 12 horas. Será muy importante ver los resultados.

Rapidez de acción

Un aspecto que es importante destacar es su rapidez de acción. En los estudios de inducción se observa una mejoría significativa en el índice de Mayo parcial a las 2 semanas de tratamiento con tofacitinib, y en la valoración global del paciente por parte del médico (*Physician Global Assessment*), frente al grupo placebo. Se observa también un descenso máximo de la PCR hacia la cuarta semana de tratamiento. En un análisis *post hoc* de estos estudios se muestra una mejoría significativa de los síntomas desde el tercer día de la administración del fármaco³⁰.

Por otro lado existe un grupo con respuesta más lenta. En los ensayos clínicos los pacientes que no alcanzaron respuesta clínica en la semana 8 recibieron 10 mg dos veces al día durante 8 semanas adicionales, en abierto. Con esta estrategia un 53% adicional alcanzó respuesta clínica y un 14 % alcanzó remisión al término de este periodo²⁵.



Respuesta según fallo de anti-TNF

En los estudios de inducción un 52% de los pacientes incluidos había experimentado fracaso a anti-TNF ($n = 589$), de ellos el 56% fueron fallo primario, el 39,2% fracaso secundario, y el 32,6% había fracasado a dos o más biológicos. Se observó beneficio terapéutico significativo en la inducción de la remisión en la semana 8 con tofacitinib 10 mg de forma similar en pacientes naïve (11,8% en grupo placebo vs. 24,1% en grupo con tofacitinib 10 mg, $p < 0,01$) y en pacientes con fracaso previo a anti-TNF (0,8 % en el grupo placebo vs. 11,4 % en el grupo con tofacitinib, $p > 0,01$)³¹.

En el estudio OCTAVE Sustain se observó significativamente mayor tasa de remisión en la semana 52 con las dosis de 5 y 10 mg de tofacitinib frente a placebo, de forma similar en pacientes naïve (11% en grupo placebo vs. 41,7% [48/115] en el grupo con tofacitinib 5 mg, $p < 0,0001$; y 44,2% [46/104] en grupo con tofacitinib 10 mg, $p < 0,0001$ frente a placebo) y en pacientes con historia de fracaso a anti-TNF (11,2 % en grupo placebo vs. 24,1% [20/83] en el grupo con tofacitinib 5 mg, $p < 0,05$; y 36,6% [34/93] en grupo con tofacitinib 10 mg, $p < 0,0001$ frente a placebo). Las diferencias numéricas entre el grupo con fracaso a anti-TNF tratado con 5 mg frente a 10 mg hacen considerar en este grupo de fracaso previo a anti-TNF una recomendación de dosis de mantenimiento de 10 mg dos veces al día en vez de 5 mg³¹, aunque los datos en cuanto a seguridad limitan esta posibilidad (ver apartado *Seguridad y eventos adversos*).

Curación mucosa

La curación mucosa fue objetivo secundario en los ensayos clínicos de desarrollo, definida como una puntuación de Mayo endoscópico de 0 o 1. Al año de tratamiento la tasa de curación mucosa en el grupo de dosis de 10 mg dos veces al día alcanzó el 45,7% de los pacientes que iniciaron el estudio OCTAVE Sustain. Es una buena cifra, aunque hay que considerar que se trata de datos en el grupo con respuesta tras la inducción, con dosis de mantenimiento de 10 mg y que incluye un Mayo endoscópico de 1.

En el grupo con fracaso previo a anti-TNF también fue significativamente mayor la tasa de curación mucosa en la semana 52 con las dosis de 5 y 10 mg de tofacitinib frente a placebo, de forma similar en pacientes naïve (42,6% [49/115] en el grupo con tofacitinib 5 mg, $p < 0,0001$ frente a placebo; y 51% [53/104] en grupo con tofacitinib 10 mg, $p < 0,0001$ frente a placebo) y en pacientes con historia de fracaso

a anti-TNF (30,1% [25/83] en el grupo con tofacitinib 5 mg, $p < 0,01$ frente a placebo; y 39,8% [37/93] en grupo con tofacitinib 10 mg, $p < 0,0001$ frente a placebo)³⁰.

Resultados en vida real

Aún se disponen de pocos datos en vida real, aunque ya hay alguna información sobre la eficacia de tofacitinib en la práctica clínica. A día de hoy se han publicado los resultados de cuatro cohortes de pacientes: estadounidense (centro único en Chicago)³², francesa³³, holandesa³⁴ y británica³⁵ (multicéntricas). Incluyen un número muy variable de pacientes, que oscila entre los 38 y los 134, y todas excepto la serie holandesa son retrospectivas. La tasa de fracaso previo a anti-TNF es alta, de al menos el 85% y en alguna de las series alcanza el 100%. El número de pacientes con exposición previa a vedolizumab es variable, pero también elevado de forma general: el 81,6% de los pacientes en la cohorte francesa y el 59,3% en la holandesa presentan historia de fracaso a 1 anti-TNF y vedolizumab conjuntamente. En los ensayos OCTAVE el tratamiento previo con vedolizumab fue criterio de exclusión.

Las características de este tipo de estudios (observacionales, retrospectivos y con un bajo número de pacientes) no nos permiten obtener conclusiones sólidas, aunque sí nos ayudan a conocer los resultados del fármaco en pacientes menos seleccionados y más parecidos a la práctica clínica.

En estos estudios las tasas de eficacia del tofacitinib son acordes con las objetivadas en los ensayos clínicos. A los seis meses de tratamiento (semanas 24 o 26, dependiendo del estudio) se obtienen tasas de respuesta y remisión clínica del 27-53% y 25-44%, respectivamente.

La cohorte estadounidense³² presenta 58 pacientes con el seguimiento más largo, a un año, aunque solo en 26 de los pacientes. Incluye pacientes con otros diagnósticos diferentes al de colitis ulcerosa (cuatro pacientes con enfermedad de Crohn y un caso de pouchitis). La dosis de tofacitinib en la inducción fue de 5 mg dos veces al día en un 38% de los pacientes; en 10/12 de estos pacientes se precisó subir la dosis a 10 mg dos veces al día. La tasa de respuesta y remisión clínica fue del 69% y 33%, respectivamente, en la semana 8; al año se describe un 27% de remisión clínica libre de esteroides en los 26 pacientes con seguimiento.

La cohorte francesa³³, en 38 pacientes refractarios a anti-TNF y vedolizumab, con seguimiento mediano de 41 meses, presenta una remisión libre de esteroides en un tercio de los pacientes en las semanas 14 y 48. Describen seis efectos adversos graves.



En la cohorte holandesa³⁴ (123 pacientes con seguimiento mediano de 24 semanas de forma prospectiva) la tasa de remisión clínica fue del 41,4% (41/99) en la semana 12 y del 32,4% (25/77) en la semana 24, objetivando una caída similar también en las tasas de respuesta clínica y remisión clínica libre de esteroides. Los autores comentan los posibles factores que pueden contribuir a este hecho, que incluyen la corta duración del seguimiento, el diseño por intención de tratar o la retirada de los corticoides en un subgrupo de pacientes. Hacen falta más estudios con el diseño adecuado y un seguimiento a más largo plazo que nos ayuden a definir la duración de la eficacia del fármaco. Conviene resaltar que en la cohorte holandesa el tratamiento previo con vedolizumab se asoció de forma significativa a una tasa menor de remisión libre de corticoides. Sin embargo, el hecho de que en el grupo sin exposición previa a vedolizumab la proporción basal de pacientes con pancolitis fuera inferior al del grupo previamente expuesto (41,9% vs. 56,7%) puede explicar en parte este hallazgo. Son necesarios estudios dirigidos para aclarar si existiera esta relación.

La cohorte inglesa³⁵ presenta 134 pacientes con CU, describe una respuesta clínica en el 74% de los pacientes en la semana 8, y una remisión libre de esteroides en semana del 44% (47/108). La escalada de dosis a 10 mg dos veces al día recuperó a la mitad de pacientes que había perdido respuesta.

Del mismo modo que ocurre en los ensayos clínicos, en vida real la exposición previa a tratamiento anti-TNF no parece afectar a la eficacia.

Por otro lado, en la práctica clínica se ha descrito el uso de tofacitinib en algunos pacientes con CU aguda grave refractaria a esteroides y otros biológicos, con buenos resultados³⁶, aunque aún no existen datos concluyentes para esta indicación.

Seguridad y eventos adversos

El uso de tofacitinib en pacientes con CU es relativamente reciente. Sin embargo, la experiencia previa en la artritis reumatoide (AR) y artritis psoriásica, para las que existe indicación de uso desde el año 2012 y 2017, respectivamente (a dosis de 5 mg dos veces al día), avala su seguridad³⁷. A la vista de los datos de seguridad de los ensayos clínicos, el riesgo de desarrollar eventos adversos en los pacientes con CU en tratamiento con tofacitinib es consistente con los resultados objetivados en pacientes con AR.

Para CU se han publicado resultados de un análisis de seguridad que integra los registros de los ensayos en fase 2 y fase 3 de inducción y mantenimiento como el

de extensión, que incluyen un total de 1.157 pacientes con CU a lo largo de 4,4 años de seguimiento, con una duración media de 1,4 años (1.613 pacientes-año de exposición)³⁸. En este, se constata una proporción de eventos adversos y eventos adversos graves similar en los grupos de tratamiento y placebo en las fases de inducción y mantenimiento, destacando que tanto las infecciones graves como las neoplasias son infrecuentes.

Los eventos adversos más frecuentemente reportados, tanto en los ensayos clínicos como en las series en vida real, son el desarrollo de nasofaringitis, síntomas gripales y el aumento en los niveles séricos de colesterol, sin alteraciones en el ratio HDL/LDL (*high density lipoprotein/ low density lipoprotein*).

Dislipemia

El tratamiento con tofacitinib se asocia a un aumento reversible en los niveles de colesterol totales, con cifras comparables a lo que se ha observado en el resto de indicaciones. La relación LDL/HDL se mantiene constante y el mayor efecto se observa en la semana 6 de tratamiento. Esta elevación responde al tratamiento con estatinas (aunque generalmente no es necesario manejo farmacológico) y no se ha relacionado con el desarrollo de complicaciones cardiovasculares, por lo que no parece que tenga relevancia clínica³⁸.

Infecciones

Herpes zóster

De igual forma a lo que ocurre en la indicación de AR, es destacable el aumento de riesgo de reactivación de la infección por herpes zóster (HZ). En el análisis de seguridad de los ensayos de CU³⁹, el 5,6% (n = 65) de los pacientes desarrolló 69 eventos de HZ (tasa de incidencia [TI] 4,1 por 100 pacientes-año con intervalo de confianza [IC] 95% de 3,1-5,2). El grupo placebo presentó una TI de 1,0 por 100 pacientes-año (IC 95% de 0-5,4). Este efecto es dosis dependiente con TI en pacientes con dosis de 10 mg de 6,6 por 100 pacientes-año (IC 95% 3,2-12,2) frente a 2,1 por 100 pacientes-año en pacientes con dosis de 5 mg (IC 95% 0,4-6,0). En un 74% de los casos se trata de cuadros leve-moderados, limitados a la piel y afectando únicamente a un dermatoma o a dos dermatomas adyacentes, y que no requirieron discontinuación permanente del fármaco. Se presentaron 12 casos con afectación en más de dos dermatomas



o dos dermatomas no-adyacentes, incluyendo seis casos con HZ diseminado, uno de ellos complicado con encefalitis.

Los factores de riesgo para presentar HZ fueron la edad (riesgo relativo [RR] 1,58, CI 95% 1,34-1,87, $p < 0,0001$, por cada aumento de 10 años de edad) y el uso previo de anti-TNF (RR 1,92, CI 95% 1,15-3,21, $p < 0,05$).

Las recomendaciones en caso de presentar HZ en estos pacientes es realizar tratamiento antiviral al menos siete días. Algunos pacientes podrán continuar tofacitinib a pesar de la infección activa por HZ (casos leves), y en otros casos se podrá discontinuar y reiniciar posteriormente.

La vacuna para HZ permitirá bajar el riesgo de infección por HZ. Existen dos vacunas para HZ. La primera de ellas es atenuada (Zostavax) y no se recomienda en estados de inmunosupresión. Desde 2017 está disponible en algunos países la vacuna con una subunidad recombinante de HZ (Shingrix), que tiene una efectividad para prevenir HZ del 97% en personas mayores de 50 años, aunque no ha sido estudiada en CU. Algunos autores la recomiendan antes de iniciar tratamiento con tofacitinib.

Otras infecciones

Otras infecciones no se han demostrado más frecuentes que con placebo en los 4,4 años de seguimiento en los estudios de desarrollo de tofacitinib en CU³⁸. La incidencia de infecciones graves u oportunistas fue de 0,2 por 100 pacientes-año (IC 95% 0,1-0,6).

En un metaanálisis de varios ensayos clínicos de AR notaron que las infecciones asociadas a inhibidores de JAK eran raras si se comparan con el riesgo basal de la población.

Sin embargo, en un análisis preliminar reciente de un estudio de vigilancia post-autorización en pacientes con AR mayores de 50 años y con factores de riesgo cardiovascular⁴⁰, tras el que apareció una alarma sanitaria a principios de 2019 (ver más adelante), el riesgo de infecciones graves y de mortalidad debida a infecciones fue mayor con tofacitinib. Las tasas de incidencia de infecciones graves por cada 100 pacientes-año fueron 3,51 (2,93-4,16), 3,35 (2,78-4,01) y 2,79 (2,28-3,39) para tofacitinib 10 mg dos veces al día, 5 mg dos veces al día y anti-TNF, respectivamente. Este efecto fue mayor en pacientes mayores de 65 años con dosis de 10 mg de tofacitinib dos veces al día, frente a 5 mg y

anti-TNF. Por tanto, mientras no existan datos definitivos, en estos pacientes tofacitinib debe considerarse solo cuando no sea posible un tratamiento alternativo adecuado.

Respecto a la tuberculosis, en pacientes con AR en tratamiento con tofacitinib se ha descrito un aumento del riesgo de reactivación de la tuberculosis latente, en particular en pacientes que viven en áreas endémicas³⁷. Por ello, se recomienda seguir las mismas recomendaciones que con los fármacos biológicos, tanto antes de iniciar el fármaco como en la monitorización de síntomas durante el seguimiento.

Neoplasias

No hay datos definitivos que sugieran un aumento de neoplasias, si bien el seguimiento todavía es limitado. En los estudios de desarrollo de CU³⁸ se registraron un total de 11 casos de neoplasias cutáneas no melanoma (NCNM); en la mayoría de estos pacientes existía el antecedente de tratamiento previo con tiopurinas y/o anti-TNF. La incidencia de NCNM fue de 0,7 por 100 pacientes-año (IC 95% 0,3-1,2). Se registraron 11 casos de neoplasias excluyendo las NCNM, que fueron de diferentes orígenes. La incidencia de malignidad (excluyendo NCNM) fue de 0,7 por 100 pacientes-año (IC 95% 0,3-1,2).

En un metaanálisis comparando varios biológicos e inhibidos de JAK para AR, el riesgo de malignidad no fue significativo entre todos los tratamientos.

Hematológicas

El tratamiento con tofacitinib se ha asociado a descensos reversibles en el recuento absoluto de neutrófilos y linfocitos y también en los niveles de hemoglobina. Esto puede ser debido a su efecto inhibidor pan-JAK, que afecta a la señalización JAK-2, involucrada en la hematopoyesis. En los ensayos de desarrollo de CU la tasa de complicaciones hematológicas es similar a la registrada en el grupo placebo.

Perforación gastrointestinal

En los estudios agrupados de AR ocurrieron 22 perforaciones, todas en pacientes con tratamiento concomitante con corticoides y/o AINES³⁷. En los estudios de



desarrollo de CU³⁸ se describen tres casos de perforación, uno de ellos con colitis activa, tratamiento con corticoides y endoscopia reciente; otro con AINES, que presentó apendicitis perforada; y el tercer caso en el estudio de extensión, en el que ocurrió una perforación en sigma, en el lugar de un linfoma asociado al virus de Epstein-Barr previo.

Enfermedad tromboembólica

A principios del 2019, tras conocerse los resultados preliminares del estudio post-autorización de tofacitinib en pacientes con AR A3921133, se publica una alerta sanitaria debido a que se registra un aumento de episodios de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes con AR de edad ≥ 50 años y con al menos un factor de riesgo cardiovascular tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día de mantenimiento, en comparación con los tratados con anti-TNF (19 casos en 3.884 pacientes-año de seguimiento en los tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día, frente a 3 casos en 3.982 pacientes-año de seguimiento en los tratados con anti-TNF)^{40,41}. Teniendo en cuenta esos resultados se modificó el estudio para que los pacientes con tofacitinib 10 mg dos veces al día pasaran a tomar 5 mg dos veces al día. Se espera que los datos definitivos tras la finalización del estudio muestren más información al respecto. Los análisis de seguridad previos en AR no habían detectado este riesgo⁴².

En relación con dichos hallazgos se realizó un análisis específico de este problema, el análisis de seguridad de los estudios de desarrollo de tofacitinib para CU⁴³ en los que la mayoría de pacientes (83,9%) estaban con dosis de 10 mg dos veces al día. En la fase de inducción y mantenimiento se describen cuatro casos de TEV en el grupo placebo y ninguno en los grupos con tofacitinib. En la fase de extensión para el grupo de pacientes que recibieron tofacitinib, se describen un caso de trombosis venosa profunda (TVP) y cuatro casos de tromboembolismo pulmonar (TEP), todos recibieron dosis de 10 mg dos veces al día y presentaban factores de riesgo⁴⁰. De acuerdo con estos datos, la incidencia en pacientes con CU en tratamiento con tofacitinib para el desarrollo de TVP es de 0,04 (0,00-0,23, IC 95%) y de TEP es de 0,16 (0,04-0,41, IC 95%), parece similar al riesgo basal de la población. En estos resultados no se refleja un aumento de riesgo de TEV, si bien son necesarios datos a más largo plazo, con dosis de 10 mg dos veces al día, que se esperan con el estudio de extensión para CU.

Mientras tanto, se han hecho recomendaciones temporales por parte de la EMA, la AEMPS y de Pfizer, para restringir y vigilar el uso de tofacitinib^{40,41}. Según dichas recomendaciones tofacitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con

factores de riesgo de TEV, independientemente de la indicación terapéutica. En pacientes con CU no se recomienda utilizar la pauta posológica de 10 mg dos veces al día para el mantenimiento si existen factores de riesgo de TEV (tabla 4.IV), excepto cuando no haya otra alternativa terapéutica. En caso de no existir factores de riesgo, esta pauta se podría considerar en caso de empeoramiento o reducción de la respuesta con la dosis de 5 mg dos veces al día. En cualquiera de los casos en los que se precise dosis de 10 mg dos veces al día, se usará durante el menor tiempo posible. Deben monitorizarse signos y síntomas relacionados con el embolismo pulmonar en todos los pacientes que reciban tofacitinib en cualquiera de las dosis establecidas.

Mortalidad

En el análisis intermedio del estudio A3921133⁴⁰ de AR descrito más arriba, se observó un aumento de la mortalidad en pacientes tratados con tofacitinib 10 mg dos veces al día frente a anti-TNF (RR 3,28; IC 95% 1,55-6,95). La mortalidad se debió principalmente a acontecimientos cardiovasculares, infecciones y neoplasias malignas (ver apartados respectivos).

En la tabla 4.3 se resumen los principales eventos adversos y el manejo de los mismos.

En la tabla 4.4 se resumen las recomendaciones en relación con el riesgo de tromboembolismo venoso (TEV).

Embarazo y lactancia

Se dispone de muy pocos datos en humanos sobre el uso de tofacitinib durante el embarazo. En los datos de estudios en animales de experimentación tofacitinib ha demostrado alterar la fertilidad en ratas hembra, ser teratogénico y afectar al parto y al desarrollo peri/posnatal en dosis 36 veces mayor a la dosis de 10 mg dos veces al día para humanos. En conejos también se ha visto efecto teratogénico, aumento de abortos y pérdidas postimplantacionales, con una dosis 6,3 veces superior a la máxima utilizada en humanos.

Se excreta en la leche materna en ratas lactantes, por lo que también está contraindicado su uso durante la lactancia.

Existe una serie de 11 casos de mujeres embarazadas expuestas a tofacitinib en el periodo periconcepción o en primer embarazo en los estudios de desarrollo de

TABLA 4.4. Factores de riesgo para tromboembolismo venoso y recomendaciones del tratamiento con tofacitinib. Adaptado de las recomendaciones oficiales^{40,41}

Factores de riesgo de tromboembolismo venoso (TEV)
• Tromboembolismo pulmonar previo. • Cirugía mayor reciente. • Inmovilización. • Infarto de miocardio los 3 meses previos. • Insuficiencia cardíaca. • Uso de anticonceptivos hormonales combinados o terapia hormonal sustitutiva. • Trastornos hereditarios de la coagulación. • Neoplasia.
Factores adicionales que se deben considerar
• Obesidad (IMC > 30). • Diabetes. • Hipertensión arterial. • Tabaquismo. • Edad.
Recomendaciones de manejo
• Tofacitinib debe utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo de TEV. • En pacientes con factores de riesgo de TEV no se recomienda mantenimiento con 10 mg dos veces, salvo que no haya otra alternativa terapéutica. • En pacientes sin factores de riesgo podría considerarse la dosis de 10 mg dos veces al día en caso de empeoramiento o reducción de la respuesta con dosis de mantenimiento de 5 mg dos veces al día y ausencia de respuesta a otras alternativas terapéuticas. • En caso de utilizarse la dosis de 10 mg dos veces al día su uso se restringirá al menor tiempo posible. • Se debe informar a los pacientes de los síntomas y signos de TEV antes de iniciar el tratamiento y realizar una monitorización clínica durante el mismo.

CU⁴⁴. Se describen cuatro nacidos sanos, dos abortos espontáneos, dos terminaciones voluntarias, dos casos pendientes y otro caso con pérdida de seguimiento. Se describen también 14 padres expuestos, con 11 nacidos sanos, un caso pendiente y dos casos sin consentimiento de seguimiento.

En AR y psoriasis hubo un total de 63 madres expuestas, con 33 nacidos sanos, 10 abortos espontáneos, 11 terminaciones voluntarias, una malformación congénita (estenosis de la válvula pulmonar) y 8 pendientes de seguimiento.

En ausencia de datos de seguridad concluyentes, tofacitinib debe evitarse en mujeres que estén planificando un embarazo, al menos 1-3 semanas antes de la concepción, durante el embarazo y la lactancia. Se recomienda el uso de métodos anticonceptivos no hormonales durante el tratamiento.

Posicionamiento clínico. Estrategias de optimización del tratamiento

Hasta la fecha no existen comparaciones directas entre el tofacitinib y los diferentes tratamientos biológicos que nos permitan establecer recomendaciones firmes sobre el posicionamiento de tofacitinib en el algoritmo terapéutico para el tratamiento de la CU. Existen publicadas varias revisiones sistemáticas con metaanálisis en red que realizan comparaciones indirectas en pacientes con CU moderada-grave entre tofacitinib y los tratamientos biológicos aprobados para dicha indicación. Bonovas *et al.*⁴⁵ no hallaron diferencias significativas en la probabilidad de inducir y mantener la respuesta y remisión clínica, ni en las tasas de curación mucosa entre los agentes anti-TNF, vedolizumab y tofacitinib. Posteriormente, Sigh S. *et al.*⁴⁶ analizaron 14 estudios de fase 2 y de fase 3 comparando la eficacia en la inducción y mantenimiento de la remisión y la inducción de la curación mucosa diferenciando cuando se usan en primera línea (pacientes naïve a fármacos biológicos) y en segunda línea (exposición previa a tratamiento anti-TNF) terapéuticas. En pacientes con fracaso previo a anti-TNF, tofacitinib resultó ser superior al resto de fármacos en la inducción de la remisión y la curación mucosa, con resultados comparables al resto de fármacos en el mantenimiento.

Aunque todavía no existen estudios de coste-efectividad en nuestro medio, ya disponemos de datos publicados de modelos económicos en otras poblaciones donde tofacitinib emerge como la opción terapéutica más coste-efectiva en la CU moderada-grave, junto con el vedolizumab⁸.

Desde algunas sociedades y organismos ya se ha empezado a situar el tratamiento con tofacitinib para CU, valorando diferentes aspectos como la experiencia hasta el momento (mayor con biológicos anti-TNF), el precio (más bajo de los biosimilares anti-TNF) y el perfil de seguridad (más conocido de los anti-TNF, aunque no exento de efectos adversos).

La AEMPS ha publicado un informe de posicionamiento en el que aprueba el financiamiento de tofacitinib para CU moderada-grave sin respuesta a tratamiento convencional o biológico, dejando la selección entre tofacitinib y sus alternativas a criterios de eficiencia²⁵.

La AGA (*American Gastroenterological Association*), en una guía de práctica clínica recientemente publicada⁴⁷, sitúa a tofacitinib y a ustekinumab como fármaco de elección de segunda línea en pacientes con CU moderada-grave con exposición previa a infliximab/anti-TNF, especialmente en los casos de fracaso primario.

En el área sanitaria de Galicia (SERGAS, Servicio Galego de Saúde), se ha realizado un protocolo de uso de tratamiento de la CU⁴⁸, situando tofacitinib en segunda



línea tras fracaso con anti-TNF, junto con vedolizumab, valorando el perfil del paciente, la seguridad y la eficiencia.

El tofacitinib todavía no está incluido en las guías ECCO (*European Crohn's and Colitis Organisation*) ni existe un documento de posicionamiento del GETECCU GETECCU (*Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa*) respecto al mismo.

Una revisión de la literatura reciente sobre el posicionamiento de las distintas terapias para CU, concluye que tofacitinib es una opción válida tanto en el tratamiento de primera línea en pacientes con colitis ulcerosa refractaria al tratamiento convencional, como de segunda línea tras fracaso a biológico previo; y que la elección entre las distintas opciones terapéuticas se basa predominantemente en opiniones de expertos más que en evidencia de alta calidad⁴⁹.

Estrategias de optimización del tratamiento

A continuación se comentan las estrategias de optimización del tratamiento, según resultados de prolongación, ajustes de dosis o retratamientos en subgrupos de pacientes de los ensayos clínicos de desarrollo en CU, descritas tanto en la ficha técnica como en el documento de posicionamiento de la AEMPS^{24,25}:

- *Extensión del periodo de inducción a 8 semanas adicionales.* En los pacientes que no alcanzan un beneficio terapéutico adecuado en la semana 8, la dosis de inducción de 10 mg dos veces al día se puede extender durante 8 semanas adicionales (16 semanas en total), seguidas de 5 mg dos veces al día como mantenimiento. Esta estrategia pudo rescatar a la mitad de los pacientes sin respuesta en los ensayos clínicos. En caso de no obtener beneficio terapéutico a las 16 semanas de tratamiento con tofacitinib debe suspenderse.
- *Aumento de dosis de tofacitinib.* Los pacientes que experimenten una disminución de la respuesta al tratamiento de mantenimiento con tofacitinib 5 mg dos veces al día se pueden beneficiar de un aumento de dosis a 10 mg administrado dos veces al día. En un subanálisis del estudio de extensión OCTAVE Open⁵⁰ se incluyeron los datos de aquellos pacientes que, tras alcanzar la respuesta clínica a las 8 semanas con 10 mg dos veces al día, recibieron tratamiento de mantenimiento con 5 mg dos veces al día y perdieron la respuesta. En estos pacientes se aumentó la dosis nuevamente a 10 mg dos veces al día consiguiendo respuesta clínica en el 54% de los casos y remisión clínica

en el 34 % a las 8 semanas de tratamiento, subiendo hasta 69% y 52%, respectivamente, al año de tratamiento.

- **Retratamiento con tofacitinib.** Los pacientes con pérdida de respuesta tras la suspensión del tratamiento con tofacitinib se pueden beneficiar de realizar una reinducción con dosis de 10 mg dos veces al día. En el OCTAVE Sustain, los pacientes que presentaron una pérdida de respuesta tras interrumpir el tratamiento activo o al recibir placebo durante el mantenimiento reiniciaron tratamiento con tofacitinib a dosis de 10 mg dos veces al día. A las 8 semanas de tratamiento se alcanzó la remisión clínica en un 40%, la mejoría endoscópica en un 55% y la respuesta clínica en un 75% de los pacientes⁵¹.

Como se ha comentado, el uso de dosis de 10 mg a largo plazo puede asociarse a algunos efectos adversos, por lo que es necesario valorar estrictamente el riesgo/beneficio de forma individual y monitorizar estrechamente signos/síntomas de TEV en los pacientes en tratamiento.

■ OTROS INHIBIDORES DE LAS JAK EN DESARROLLO EN LA COLITIS ULCEROSA

Filgotinib

Filgotinib es un inhibidor selectivo de JAK1 que se está ensayando ya en fase 3, tanto para CU como para EC.

El SELECTION1 (ClinGov NCT02914522) es un estudio combinado de fase 2b/3 diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de filgotinib en la inducción y mantenimiento de la remisión en pacientes con CU moderada-grave. Se han incluido 1.351 pacientes con CU moderada-grave, tanto naïve como con antecedentes de tratamiento biológico previo, aleatorizados para recibir filgotinib frente a placebo una vez al día durante 10 semanas. Los pacientes que alcanzan respuesta o remisión clínica en la semana 10 continúan en el estudio de mantenimiento hasta completar la semana 48.

Upadacitinib

Upadacitinib (ABT-494, Rinvoq) es otro inhibidor selectivo de la JAK1, recientemente aprobado para AR, con estudios en marcha en fase 3 para CU y EC.



El programa para CU consta de varios estudios en fase 2b/3, que incluyen inducción, mantenimiento y de extensión (U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH). Recientemente se han presentado los resultados del subestudio de fase 2b⁵², donde se incluyeron 250 pacientes con CU moderada-grave y sin respuesta a tratamiento convencional y/o biológicos. Fueron aleatorizados para recibir dosis de 7,5 mg, 15 mg, 30 mg, 45 mg o placebo una vez al día durante 8 semanas. Se analizó la remisión clínica como objetivo principal y la mejoría endoscópica como objetivo secundario, demostrando la superioridad del upadacitinib frente a placebo en todas las dosis excepto en la de 7,5 mg.

TD-1473

TD-1473 es un inhibidor pan-JAK pero con mecanismo de acción restringido al tracto gastrointestinal, por lo que su acción es local y sus efectos sistémicos son limitados.

Recientemente se han publicado los resultados de un programa de medicina traslacional que incluye los estudios preclínicos del fármaco y dos ensayos clínicos, en los que la administración oral de TD-1473 resultó en mayores concentraciones de fármaco a nivel intestinal que en plasma y una tendencia a menor actividad de la CU con un adecuado perfil de seguridad⁵³. El primero de los ensayos clínicos es el FTIH (ClinGov NCT02657122), un estudio de rango de dosis en voluntarios sanos. Posteriormente se puso en marcha un estudio de fase 1b multicéntrico, doble ciego y controlado con placebo diseñado para evaluar la eficacia, tolerabilidad, farmacodinamia y farmacocinética del TD-1473 en pacientes con CU moderada-grave, donde se ensayaron varias dosis de fármaco durante 28 días (ClinGov NCT02818686). A pesar de no alcanzar la significación estadística (probablemente debido al bajo número de pacientes, únicamente 10 en cada brazo de tratamiento) se objetivaron resultados positivos en cuanto a mejoría endoscópica y del sangrado rectal de acuerdo con el índice de Mayo. En este programa se demuestra un perfil farmacocinético beneficioso, con una mínima exposición sistémica al fármaco, y todos los eventos adversos registrados fueron leves y no requirieron retirada del tratamiento en ningún paciente.

A la vista de estos resultados en marzo de 2019 se inicia un ensayo clínico combinado de fase 2b/3, con reclutamiento abierto actualmente, para evaluar la eficacia y seguridad del TD-1473 tanto en la inducción como en el mantenimiento en pacientes con CU moderada-grave (ClinGov NCT03758443).

Pf-06651600 y Pf-06700841

Pf-06651600 y Pf-06700841 son dos fármacos en desarrollo para el tratamiento de la CU que inhiben JAK3 y JAK1/TYK 2, respectivamente^{54,55}.

Actualmente se encuentra abierto un ensayo clínico de fase 2b de rango de dosis en los que se ensayan ambos fármacos frente a placebo en pacientes con CU moderada-grave que no ha respondido a tratamiento convencional (ClinGov NCT02958865).

Peficitinib

No todos los inhibidos de las JAK han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la CU. Peficitinib es un inhibidor pan-JAK con una selectividad incrementada para JAK3. En un ensayo clínico de fase 2b en pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave no se demostró una relación dosis respuesta en la semana 8 con las diferentes dosis de fármaco testadas⁵⁶. En el momento actual no se han desarrollado más estudios con esta molécula en pacientes con CU.

■ OTRAS PEQUEÑAS MOLÉCULAS

Moduladores del receptor de la esfingosina-1-fosfato

La esfingosina-1-fosfato (S1P) es un fosfolípido derivado de la esfingosina que regula una variedad de fenómenos implicados en procesos inflamatorios y neoplásicos, como son el crecimiento y supervivencia celular, la angiogénesis, el tono y permeabilidad vascular, y el tráfico linfocitario. Su actividad está mediada por la unión a determinados receptores en la superficie celular, que están emergiendo como promotoras dianas terapéuticas. Se han descrito cinco subunidades de estos receptores (S1PR1-5) cuya distribución a nivel tisular varía: S1PR1, S1PR2 y S1PR3 son ubicuos, mientras que S1PR4 se encuentra predominantemente en tejido linfoides y S1PR5 en el sistema nervioso central y bazo. El eje S1P-S1PR se ha relacionado con el desarrollo de numerosas patologías de base inmunológica, incluyendo varios tipos de neoplasias, la esclerosis múltiple, el asma, AR, EI, y la sepsis⁵⁷.

Con respecto a la EI, la S1P está sobreexpresada en modelos animales experimentales de colitis inducida, así como en pacientes con CU activa. Su implicación en esta enfermedad parece estar ligada a tres acciones fundamentales. Por un lado, se ha observado que el TNF α activa la producción de S1P, que funciona



como mediador en la cascada inflamatoria de esta vía. Por otro lado, es un factor determinante en el tráfico de células inflamatorias. Las células T naïve circulan habitualmente entre la sangre y los tejidos linfáticos; entran en el ganglio linfático a través de las vénulas endoteliales altas y salen por los vasos linfáticos eferentes al torrente circulatorio. Este último proceso está mediado por la interacción entre el S1PR1 en el linfocito y la S1P expresada en la superficie de las células del endotelio linfático. Tras esta unión se produce una fosforilación de los receptores en la superficie de los linfocitos, que son internalizados y degradados. Este punto es clave en el manejo terapéutico, ya que la unión de un agonista a este receptor va a producir un antagonismo funcional provocando un secuestro de los linfocitos en los órganos linfáticos periféricos, con la consecuente leucopenia, reduciendo así el tráfico de estas células a los tejidos inflamados. Por último, la S1P también está implicada en la función barrera a nivel del endotelio vascular intestinal⁵⁸.

Fingolimod (FTY720; Gilenya)

Fue el primer fármaco oral aprobado en el tratamiento de la esclerosis múltiple remitente-persistente, tanto por la FDA (*Food and Drug Administration*) en 2010, como por la EMA en 2011. Es un análogo de la esfingosina derivado de la mirioquina (un metabolito fúngico). Su eficacia en el tratamiento de la colitis ha sido documentada en diferentes modelos experimentales en animales. Funciona como agonista de cuatro de los cinco receptores (excepto el S1PR2) aunque realiza su principal acción a través de la unión al S1PR1. Como ya hemos explicado, esta unión provoca la internalización y degradación del receptor, con la consecuente depleción de los linfocitos periféricos. Su falta de especificidad se ha asociado a importantes eventos adversos, documentados tanto en ensayos clínicos como en series en vida real. Entre ellos destaca la toxicidad cardiovascular, asociada a la unión al S1PR3, con un aumento de riesgo de bradicardia y bloqueo aurículo-ventricular de segundo grado⁵⁹. Debido a esta toxicidad no se ha desarrollado en la EII.

Actualmente no disponemos de moduladores del receptor de la S1P en el tratamiento de la CU, aunque varias moléculas más selectivas que Fingolimod se encuentran en fase de desarrollo clínico.

Ozanimod (RPC1063)

Es un agonista de los receptores S1PR1 y S1PR5, diseñado con el objetivo de mejorar el perfil de seguridad del fingolimod. El estudio TOUCHSTONE⁶⁰ es un ensayo

clínico de fase 2 en el que se incluyeron 197 pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave, aleatorizados para recibir dosis de 0,5 mg, 1 mg o placebo en toma única diaria. Los criterios de inclusión y las definiciones de los objetivos se establecieron de acuerdo con el índice de Mayo. El ozanimod demostró ser significativamente superior a placebo en la dosis de 1 mg en cuanto a remisión clínica y curación mucosa en semana 8 (16% vs. 6%, $p = 0,05$, y 34% vs. 12 %, $p < 0,01$) siendo también superior la dosis de 0,5 mg pero sin alcanzar la significación estadística en el objetivo de remisión clínica (14% vs. 6%; $p = 0,14$) pero sí en la curación mucosa (28% vs. 12%, $p = 0,03$). Estos datos fueron consistentes con los obtenidos en la semana 32, donde se registró un porcentaje superior de pacientes que mantuvieron la remisión clínica en ambas dosis de tratamiento con respecto a placebo (0,5 mg; 26%, $p < 0,01$; 1 mg; 21%, $p = 0,002$, vs. 6%). Del mismo modo, las tasas de curación mucosa también fueron superiores en ambas dosis con respecto a placebo en la semana 32 (0,5 mg; 32%, $p < 0,01$; 1 mg; 33%, $p < 0,01$, vs. 12%). No se registraron diferencias significativas en el número de eventos adversos, incluidos los eventos adversos graves. Actualmente están en marcha dos ensayos clínicos para evaluar la eficacia y seguridad de ozanimod como tratamiento de inducción y mantenimiento en pacientes con CU moderada-grave (uno en fase 3 en población occidental, otro combinado en fase 2/3 en población japonesa; ClinGov NCT02435992, ClinGov NCT03915769, respectivamente) y un estudio abierto de extensión (ClinGov NCT02531126).

Etrasimod (APD334)

Es un agonista de los receptores S1PR1, S1PR4 y S1PR5 evaluado en el tratamiento de la CU. Recientemente se han publicado los resultados del estudio OASIS⁶¹, ensayo clínico de fase 2 con dos dosis paralelas de tratamiento (1 mg y 2 mg en dosis única diaria) controladas con placebo, donde se evalúa la eficacia del etrasimod en la semana 12 en pacientes con CU moderada-grave. La dosis de 2 mg demostró ser más efectiva que el placebo tanto en mejoría de parámetros clínicos de acuerdo con el índice de Mayo modificado (-2,49 vs. -1,50, $p < 0,01$) como endoscópicos (41,8 vs. 17,8%, $p < 0,01$). Con respecto a los eventos adversos, globalmente no se registraron diferencias significativas en la tasa de eventos adversos entre ambos grupos de tratamiento y placebo mientras que la proporción de eventos adversos graves fue superior en el grupo placebo que en el de dosis de 2 mg de etrasimod (2 mg: 0% vs. 1 mg: 5,8 vs. placebo: 11,1%).

Está pendiente la publicación de los resultados de seguridad y eficacia en la semana 52 (ClinGov NCT02536404). Ya están en marcha los estudios de fase 3 en



pacientes con CU moderada-grave: dos ensayos multicéntricos, triple ciego, controlados con placebo, donde se evalúa la eficacia del etrasimod en dosis única de 5 mg en la inducción, mantenimiento y extensión (programa ELEVATE UC).

Amiselimod (MT-1303)

Es un agonista selectivo de los receptores S1PR1 y S1PR5, estudiado en el tratamiento de la CU (ClinGov NCT01666327); sin embargo, su desarrollo fue suspendido en 2016⁶².

Inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4

Las fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE) son un grupo de enzimas responsables de la degradación intracelular de la adenosina monofosfato cíclica (AMPc) y guanosina monofosfato cíclica (GMPc). Estas moléculas funcionan como mensajeros en la señalización intracelular, regulando varios aspectos de la función celular, entre los que destacan la frecuencia y contractilidad cardíacas, la relajación del músculo liso y las respuestas inmune innata y adquirida. La PDE4 cataliza la hidrólisis de la AMPc y se expresa principalmente en macrófagos y linfocitos T. Entre los efectos de la inhibición de la PDE4 se incluyen la reducción de la producción de óxido nítrico y citoquinas proinflamatorias como el TNF α y la IL-17, así como el aumento de la expresión de las interleuquinas antiinflamatorias IL-10 e IL-6. Además, actúa inhibiendo la proliferación de linfocitos T y en células no inmunes tiene un efecto antiangiogénico⁶³.

Apremilast (CC-10004; Otezla)

Es un inhibidor de la PDE4 indicado en el tratamiento de la psoriasis en placas moderada-grave y la artritis psoriásica. Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico de fase 2 en el que se evalúa su eficacia en pacientes con colitis ulcerosa moderada-grave de acuerdo con el índice de Mayo, naïve a tratamiento biológico, a dosis de 30 mg y 40 mg dos veces al día frente a placebo. No se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas en el objetivo principal de remisión clínica en la semana 12. Sin embargo, en la semana 52 hasta un 40% de los pacientes mantuvo la remisión clínica, con cifras mayores en el grupo de 30 mg frente a 40 mg (40,3% vs. 32,7%, respectivamente). En la semana 12 los pacientes del grupo placebo

que continuaban en el estudio fueron realeatorizados a recibir ambas dosis del fármaco. En este grupo, se obtuvo remisión clínica en la semana 52 en un 23,1% y un 40% en las dosis de 30 mg y 40 mg/día, respectivamente⁶⁴.

Actualmente no están registrados ensayos de fase 3 del apremilast en pacientes con CU.

Antagonistas de las integrinas orales

La infiltración de linfocitos en la lámina propia, especialmente los linfocitos T, se ha descrito como mecanismo clave en la etiopatogenia de la EI. El reclutamiento leucocitario desde la circulación sistémica al tracto intestinal es resultante de complejas interacciones entre las integrinas localizadas en la superficie de las células inflamatorias y las moléculas de adhesión en las células del endotelio vascular intestinal. En el contexto del proceso inflamatorio las células endoteliales aumentan la expresión de moléculas de adhesión como VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*) y MAdCAM-1 (*mucosal addressin cell adhesion molecule-1*), que se unen a las integrinas en las células inflamatorias $\alpha 4\beta 1$ y $\alpha 4\beta 7$, respectivamente. Mientras que la VCAM-1 es expresada en diferentes tejidos, la MAdCAM-1 se halla predominantemente a nivel intestinal⁶⁵. Las moléculas antiadhesión antagonizan esta interacción a través de varias dianas terapéuticas. En varios ensayos clínicos se ha demostrado que el bloqueo de la subunidad $\alpha 4$ es clínicamente efectivo en el tratamiento de la EI. Son ejemplos de ello el mecanismo anti- $\alpha 4$ del natalizumab o el mecanismo anti- $\alpha 4\beta 7$ del vedolizumab. Otros anticuerpos monoclonales están en desarrollo en el tratamiento tanto de la CU como de la EC (etrolizumab, con mecanismo anti- $\beta 7$, y PF-00347659, con mecanismo anti MAdCAM-1).

AJM300

Es una nueva pequeña molécula que actúa antagonizando la subunidad $\alpha 4$. En estudios experimentales en modelos animales ha demostrado inhibir el tráfico linfocitario hacia el intestino y prevenir el desarrollo de colitis. El aumento del recuento de linfocitos periféricos es un marcador biológico de la acción anti- $\alpha 4$, probablemente debido a la inhibición del secuestro de linfocitos en la lámina propia. El AJM300 ha demostrado mantener este aumento en el recuento linfocitario a lo largo de 24 horas cuando se administra en dosis de 960 mg tres veces al día en voluntarios sanos. Los resultados de un ensayo clínico de fase 2 en pacientes con CU moderada demuestran que esta dosis es bien tolerada y más efectiva que el



placebo en inducir respuesta y remisión clínicas, así como curación mucosa a las 8 semanas de tratamiento⁶⁶. Aunque no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos entre los diferentes grupos y tampoco se registraron eventos adversos graves, el hecho de que comparta mecanismo de acción con el natalizumab abre la sospecha sobre un aumento de riesgo de desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva. Precisamos estudios a largo plazo que esclarezcan esta cuestión.

Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento un ensayo de fase 3 en población japonesa que evalúa la eficacia del fármaco como tratamiento de inducción a 8 semanas en pacientes con CU moderada (ClinGov NCT03531892). Por el momento no disponemos de estudios de fase 3 en población occidental.

CONCLUSIONES

La llegada de las pequeñas moléculas está suponiendo un avance considerable tanto en el tratamiento de la EI como en nuestra comprensión de su patogenia. Representan una nueva opción terapéutica que podría ayudarnos a superar muchas de las limitaciones de los tratamientos biológicos actualmente en uso.

Tofacitinib es el primer fármaco de este grupo aprobado tanto por la FDA como por la EMA en el tratamiento de la CU, y ya se empiezan a conocer datos de las series en vida real, aunque todavía escasos. Ha demostrado eficacia en pacientes naïve y tras fracaso a anti-TNF, con respuesta a las 8-16 semanas en dos tercios de los pacientes tratados, y mantenimiento de la remisión en más de un tercio de los pacientes en la semana 52. Es igualmente eficaz en pacientes con antecedente de fallo previo a anti-TNF que en pacientes naïve. Es preciso destacar el aumento de riesgo de TEV detectado en pacientes con AR, mayores de 50 años y con factores de riesgo cardiovascular. También se ha detectado en pacientes con AR mayor riesgo de infecciones graves en mayores de 65 años, en la dosis de 10 mg dos veces al día de mantenimiento. Deberemos tener en cuenta estos hechos en nuestra toma de decisiones. Por ello será importante realizar una monitorización clínica estrecha de los pacientes, sobre todo en aquellos con factores de riesgo en los que hayamos agotado el resto de opciones terapéuticas. También tofacitinib se asocia con mayor riesgo de infección por HZ, aunque la mayoría de casos son leves y probablemente se pueden prevenir en cuanto se disponga de la vacuna recombinante inactiva. Quedan muchas cuestiones por dilucidar, como son el posicionamiento en el algoritmo terapéutico en la práctica clínica, la seguridad y

eficacia a largo plazo, su uso en combinación con otros inmunomoduladores o la posibilidad de realizar pautas intermitentes.

En el escenario actual de la CU que no responde a tratamiento convencional, con coexistencia de varias opciones terapéuticas, la elección del fármaco apropiado y la toma de decisiones van a depender de múltiples factores, como son la gravedad de la enfermedad, la presencia de comorbilidades, el balance coste-efectividad o las preferencias personales del propio paciente. Entre estos factores también se incluye el objetivo terapéutico buscado.

Actualmente se encuentran en desarrollo varias pequeñas moléculas, algunas de ellas ya en ensayos en fase 3, que supondrán una mayor apertura en las opciones terapéuticas que podemos ofrecer a nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Olivera P, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Next generation of small molecules in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2017; 66: 199-209.
2. Panés J, Alfaro I. New treatment strategies for ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017; 13: 73-963.
3. Peyrin-Biroulet L, Sandborn W, Sands BE, Reinisch W, Bemelman W, Bryant RV, *et al*. Selecting Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease (STRIDE): Determining Therapeutic Goals for Treat-to-Target. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110: 1324-38.
4. Filippi J, Allen PB, Hebuterne X, Peyrin-Biroulet L. Does anti-TNF therapy reduce the requirement for surgery in ulcerative colitis? A systematic review. *Curr Drug Targets*. 2011; 12: 1440-1447.
5. Morrow T, Felcone LH. Defining the difference: what makes biologics unique. *Biotechnol Healthc*. 2004; 1: 24-9.
6. Vermeire S, Gils A, Accossato P, Lula S, Marren A. Immunogenicity of biologics in inflammatory bowel disease. *Ther Adv Gastroenterol*. 2018; 11: 1756283X17750355.
7. Ma C, Battat R, Dulai PS, Parker CE, Sandborn WJ, Feagan BG, *et al*. Innovations in Oral Therapies for Inflammatory Bowel Disease. *Drugs*. 2019; 79: 1321-1335.
8. Wu B, Wang Z, Zhang Q. Cost-effectiveness of different strategies for the treatment of moderate-to-severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2018; 24: 2291-302.
9. Panés J, Gisbert JP. Eficacia de tofacitinib en el tratamiento de la colitis ulcerosa. *Gastroenterol Hepatol*. 2019; 42: 403-412.
10. Smith A, Manoli H, Jaw S, Frutoz K, Epstein AL, Khawli L A, *et al*. Unraveling the Effect of Immunogenicity on the PK/PD, Efficacy, and Safety of Therapeutic Proteins. *J Immunol Res*. 2016; 2016: 2342187.

11. Paramsothy S, Rosenstein AK, Mehandru S, Colombel JF. The current state of the art for biological therapies and new small-molecules in inflammatory bowel disease. *Mucosal Immunol.* 2018; 11: 1558-70.
12. O'shea JJ. Targeting the Jak/STAT pathway for immunosuppression. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63 (Suppl. 2): ii67-ii71.
13. Soendergaard C, Bergenheim FH, Bjerrum JT, Nielsen OH. Targeting JAK-STAT signal transduction in IBD. *Pharmacol Ther.* 2018; 192: 100-111.
14. Shuai K, Liu B. Regulation of JAK-STAT signalling in the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2003; 3: 900-11.
15. Park JH, Peyrin-Biroulet L, Eisenhut M, Shin JI. IBD immunopathogenesis: A comprehensive review of inflammatory molecules. *Autoimmun Rev.* 2017; 16: 416-426.
16. Danese S, Grisham M, Hodge J, Telliez JB. JAK inhibition using tofacitinib for inflammatory bowel disease treatment: a hub for multiple inflammatory cytokines. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016; 310: G155-G162.
17. Schreiber S, Rosenstiel P, Hampe J, Nikolaus S, Groessner B, Schottelius A, et al. Activation of signal transducer and activator of transcription (STAT) 1 in human chronic inflammatory bowel disease. *Gut.* 2002; 51: 379-85.
18. Lovato P, Brender C, Agnholt J, Kelsen J, Kaltoft K, Svejgaard A, et al. Constitutive STAT3 activation in intestinal T cells from patients with Crohn's disease. *J Biol Chem.* 2003; 278: 16777-81.
19. Abraham C, Cho J. Interleukin-23/Th17 pathways and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2009; 15: 1090-1100.
20. Hunter CA, Jones SA. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nat Immunol.* 2015; 16: 448-457.
21. Niemand C, Nimmesgern A, Haan S, Fischer P, Schaper F, Rossaint R, et al. Activation of STAT3 by IL-6 and IL-10 in primary human macrophages is differentially modulated by suppressor of cytokine signaling 3. *J Immunol.* 2003; 170: 3263-3272.
22. Banerjee S, Biehl A, Gadina M, Hasni S, Schwartz DM. JAK -STAT Signaling as a Target for Inflammatory and Autoimmune Diseases: Current and Future Prospects. *Drugs.* 2017; 77: 521-546.
23. Coffer PJ, Koenderman L, de Groot RP. The role of STATs in myeloid differentiation and leukemia. *Oncogene.* 2000; 19: 2511-2522.
24. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica de tofacitinib (Xeljanz®). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1171178003/FT_1171178003.html.
25. <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-tofacitinib-Xeljanz-colitis-ulcerosa.pdf?x17133>.
26. 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; 367:24-616.

27. Panés J, Su C, Bushmakina AG, Cappelleri JC, Mamolo C, Healey P. Randomized trial of tofacitinib in active ulcerative colitis: analysis of efficacy based on patient-reported outcomes. *BMC Gastroenterol.* 2015; 15:14.
28. 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; 376: 36-1723.
29. Panés J, Vermeire S, Lindsay JO, Sands BE, Su C, Friedman G, *et al.* Tofacitinib in patients with ulcerative colitis: health-related quality of life in phase 3 randomised controlled induction and maintenance studies. *J Crohns Colitis.* 2018; 12: 145-56.
30. Hanauer S, Panaccione R, Danese S, Cheifetz A, Reinisch W, Higgins PDR, *et al.* Tofacitinib induction therapy reduces symptoms within 3 days for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17: 139-47.
31. Dubinsky MC, Peyrin-Biroulet L, Melmed GI, Hou JK, Woodworth DA, Friedman GS, *et al.* Efficacy of Tofacitinib in Patients With Ulcerative Colitis by Prior Tumor Necrosis Factor Inhibitor Treatment Status: Results From OCTAVE Induction and Maintenance Studies, <https://www.eventscribe.com/2017/wcogacg2017/PosterSpeakers.asp?goToLetter=D&>
32. Weissshof R, Aharoni Golan M, Sossenheimer PH, El Juri K, Ollech JE, Pekow J, *et al.* Real-World Experience with Tofacitinib in IBD at a Tertiary Center. *Dig Dis Sci.* 2019; 64: 1945-1951.
33. Lair-Mehiri L, Stefanescu C, Vaysse T, Laharie D, Roblin X, Rosa I, *et al.* Real-world evidence of tofacitinib effectiveness and safety in patients with refractory ulcerative colitis. *Dig Liver Dis.* 2020; 52: 268-273.
34. Biemans VBC, Sleutjes JAM, de Vries AC, Bodelier AGL, Dijkstra G, Oldenburg B, *et al.* Tofacitinib for ulcerative colitis: results of the prospective Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC) registry. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51: 880-888.
35. Honap S, Chee D, Chapman TP, Patel M, Kent AJ, Ray S, *et al.* Real-World Effectiveness of Tofacitinib for Moderate to Severe Ulcerative Colitis: A Multi-Centre UK Experience. *J Crohns Colitis.* 2020 Apr 13. [Epub ya disponible].
36. Kotwani P, Terdiman J, Lewin S. Tofacitinib for rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: a real-world experience. *J Crohns Colitis.* 2020 Feb 5. [Epub ya disponible].
37. Wollenhaupt J, Lee EB, Curtis JR, Silverfield J, Terry K, Soma K, *et al.* Safety and efficacy of tofacitinib for up to 9.5 years in the treatment of rheumatoid arthritis: final results of a global, open-label long-term extension study. *Arthritis Res Ther.* 2019; 21: 89.
38. Sandborn WJ, Panés J, D'Haens GR, Sands BE, Su C, Mosciariello M, *et al.* Safety of Tofacitinib for Treatment of Ulcerative Colitis, Based on 4.4 Years of Data From Global Clinical Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17: 1541-1550.
39. Winthrop KL, Melmed GY, Vermeire S, Long MD, Chan G, Pedersen RD, *et al.* Herpes Zoster infection in patients with ulcerative colitis receiving tofacitinib. *Inflamm Bowel Dis.* 2018; 24: 2258-65.

40. https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2020/DHPC_Xeljanz_febrero2020.pdf.
41. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/xeljanz-article-20-procedure-ema-confirms-xeljanz-be-used-caution-patients-high-risk-blood-clots_en.pdf.
42. Xie W, Huang Y, Xiao S, Sun X, Fan Y, Zhang Z. Impact of Janus kinase inhibitors on risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Annals of the rheumatic diseases*. 2019.
43. Sandborn WJ, Panés J, Sands BE, Reinisch W, Su C, Lawendy N, *et al*. Venous thromboembolic events in the tofacitinib ulcerative colitis clinical development programme. *Aliment Pharmacol Ther*. 2019; 50: 1068-1076.
44. Mahadevan U, Dubinsky MC, Su C, Lawendy N, Jones TV, Marren A, *et al*. Outcomes of Pregnancies With Maternal/Paternal Exposure in the Tofacitinib Safety Databases for Ulcerative Colitis. *Inflammatory bowel diseases*. 2018; 24 (12): 2494-500.
45. Bonovas S, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with network meta-analysis: comparative assessment of tofacitinib and biological therapies for moderate-to-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47: 454-465.
46. Singh S, Fumery M, Sandborn WJ, Murad MH. Systematic review with network meta-analysis: first- and second-line pharmacotherapy for moderate-severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47: 162-175.
47. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. AGA Clinical Practice Guidelines on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020; 158: 1450-1461.
48. https://www.sergas.es/Asistencia-sanitaria/Documents/1175/TOFACITINIB_Actualización%20GOLIMUMAB_VEDOLIZUMAB_Protocolo%20tratamiento%20COLITE%20ULCEROSA.pdf.
49. Danese S, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L. Positioning Therapies in Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18: 1280-1290.
50. Sands BE, Moss AC, Armuzzi A, Marshall JK, Lindsay JO, Sandborn WJ, *et al*. Efficacy and safety of dose escalation to tofacitinib 10 mg bid for patients with ulcerative colitis following loss of response on tofacitinib 5 mg bid maintenance therapy: results from octave open. *Gastroenterology*. 2018; 154: S-S385.
51. Panes J, Bressler B, Colombel JF, Lawendy N, Maller ES, Zhang H, *et al*. Efficacy and safety of tofacitinib retreatment for ulcerative colitis after treatment interruption: Results from the octave clinical trials. *Gastroenterology*. 2018; 154: S-S178.
52. Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Schreiber S, D'Haens G, Tanida S, *et al*. Efficacy of Upadacitinib in a Randomized Trial of Patients With Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2020 [Epub ya disponible].
53. Sandborn WJ, Nguyen DD, Beattie DT, Brassil P, Krey W, Woo J, *et al*. Development of gut-selective pan-Janus kinase inhibitor TD-1473 for ulcerative colitis: A translational medicine program. *J Crohns Colitis*. 2020 [Epub ya disponible].

54. Xu H, Jesson MI, Seneviratne UI, Lin TH, Sharif MN, Xue L, *et al.* PF-06651600, a Dual JAK3/TEC Family Kinase Inhibitor. *ACS Chem Biol.* 2019; 14: 1235-1242.
55. Fensome A, Ambler CM, Arnold E, Banker ME, Brown MF, Chrencik J, *et al.* Dual Inhibition of TYK2 and JAK1 for the Treatment of Autoimmune Diseases: Discovery of ((S)-2,2-Difluorocyclopropyl)((1R,5S)-3-(2-((1-methyl-1H-pyrazol-4-yl)amino)pyrimidin-4-yl)-3,8-diazabicyclo[3.2.1]octan-8-yl)methanone (PF-06700841). *J Med Chem.* 2018; 61: 8597-8612.
56. Sands BE, Sandborn WJ, Feagan BG, Lichtenstein GR, Zhang H, Strauss R, *et al.* Peficitinib, an oral janus kinase inhibitor, in moderate-to-severe ulcerative colitis: results from a randomised, phase 2 study. *J Crohns Colitis.* 2018; 12: 1158-69.
57. Edmonds Y, Milstien S, Spiegel S. Development of small-molecule inhibitors of sphingosine-1-phosphate signaling. *Pharmacol Ther.* 2011; 132: 352-360.
58. Izzo R, Figliuzzi MM, Monteleone G. Sphingosine-1-phosphate receptor: a novel therapeutic target in ulcerative colitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2016; 12: 1137-1139.
59. Sukocheva OA, Lukina E, McGowan E, Bishayee A. Sphingolipids as mediators of inflammation and novel therapeutic target in inflammatory bowel disease. *Adv Protein Chem Struct Biol.* 2020; 120: 123-158.
60. Sandborn WJ, Feagan BG, Wolf DC, *et al.* Ozanimod Induction and Maintenance Treatment for Ulcerative Colitis. *N Engl J Med.* 2016; 374: 1754-62.
61. Sandborn WJ, Peyrin-Biroulet L, Trokan L, Zhang J, Kuhbacher T, Chiorean M, *et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a selective, oral sphingosine 1-phosphate (S1P) receptor modulator, etrasimod (APD334), in moderate to severe ulcerative colitis (UC): results from the OASIS study. *Am J Gastroenterol.* 2018; 113: S327.
62. Biogen, Press release. Biogen Reports Record Third Quarter 2016 Revenues of \$3.0 Billion. October 26, 2016. <http://media.biogen.com/press-release/investor-relations/biogen-reports-record-third-quarter-2016-revenues-30-billion>.
63. Spadaccini M, D'Alessio S, Peyrin-Biroulet L, Danese S. PDE4 inhibition and inflammatory bowel disease: a novel therapeutic avenue. *Int J Mol Sci.* 2017; 18: 1276-90.
64. Danese S, Neurath MF, Kopoń A, Zakko SF, Simmons TC, Fogel R, *et al.* Effects of Apremilast, an Oral Inhibitor of Phosphodiesterase 4, in a Randomized Trial of Patients With Active Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020: S1542-3565(20)30005-7. Online ahead of print.
65. Lobatón T, Vermeire T, Van Assche G, Rutgeerts P. Review article: anti-adhesion therapies for inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39: 579-594.
66. Yoshimura N, Watanabe M, Motoya S, Tominaga K, Matsuoka K, Iwakiri R, *et al.* Safety and Efficacy of AJM300, an Oral Antagonist of $\alpha 4$ Integrin, in Induction Therapy for Patients With Active Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2015; 149: 1775-1783.

CAPÍTULO 5

Otros tratamientos en la CU: aféresis, ustekinumab y trasplante fecal



AUTORES:

Belén Crespo Suárez

*Facultativa Especialista del Área de Digestivo del Hospital da Costa.
Burela. Lugo*

Pablo Vega Villaamil

*Facultativo Especialista del Área del Servicio de Aparato Digestivo del Complejo
Hospitalario Universitario de Ourense*

RESUMEN

En las dos últimas décadas hemos asistido a una revolución en el manejo de la CU con la aparición de nuevos fármacos (anti-TNF, vedolizumab y tofacitinib) que actúan sobre distintas dianas terapéuticas y han demostrado capacidad para modificar la historia natural de la enfermedad. A pesar de ello, continúa existiendo un porcentaje no desdeñable de pacientes que no responden a estos tratamientos y que deben someterse a colectomía. Por ello, resulta fundamental conocer y disponer de todas las opciones terapéuticas a nuestro alcance con mecanismos de acción diferente, y que, bien en monoterapia o en combinación, puedan ayudar al correcto manejo de nuestros pacientes. La aféresis, el trasplante de microbiota intestinal y más recientemente el ustekinumab son tres opciones disponibles que a día de hoy no forman parte de los esquemas terapéuticos habituales de las guías y consensos de las principales sociedades científicas. Sin embargo, pueden ser buenas alternativas en determinados escenarios y en un futuro próximo puede que sean actores fundamentales de nuestra estrategia terapéutica.

■ INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología desconocida, aceptándose un origen multifactorial en el que parecen interaccionar determinados factores ambientales y cambios en la microbiota intestinal en individuos genéticamente predispuestos. Todo ello conlleva una disregulación de la respuesta inmunitaria, tanto innata como adaptativa generando un estado de activación proinflamatoria exagerado y que se perpetua predisponiendo al desarrollo de un daño progresivo estructural y funcional del colon (por ejemplo, estenosis, dismotilidad colónica y disfunción anorectal). Asimismo, esto puede desembocar en diferentes grados de discapacidad física y psíquica¹². Los objetivos terapéuticos aceptados en la actualidad por las diferentes sociedades científicas son alcanzar la remisión clínica libre de esteroides y la curación mucosa, ya que se asocian a una mejoría en la calidad de vida de los pacientes, así como a un descenso en el número de hospitalizaciones, cirugía y cáncer^{3,4}. Los avances en el conocimiento de los procesos fisiopatológicos implicados en la enfermedad han supuesto una revolución en las dos últimas décadas con la aparición de fármacos de última generación (biológicos y más recientemente pequeñas moléculas) que actúan contra diferentes dianas⁵. Todos estos avances en el manejo y el desarrollo de fármacos más selectivos han provocado un descenso en el riesgo de cirugía,



la probabilidad de desarrollar cáncer de colon y han llevado a equiparar prácticamente la esperanza de vida de los pacientes con colitis ulcerosa con la de la población general. Sin embargo, la tasa de colectomía a 5 y 10 años se mantiene en un 11% y un 15,6%, respectivamente², lo cual pone de manifiesto que aún no disponemos de la terapia perfecta para todos los pacientes y que debemos siempre individualizar cada caso y, en no pocas ocasiones, combinar diferentes terapias que actúan a diferentes niveles fisiopatológicos.

En este capítulo titulado “Otros tratamientos...” vamos a abordar tres alternativas terapéuticas, todas ellas conocidas por los profesionales que nos dedicamos a la enfermedad inflamatoria intestinal pero que actualmente no aparecen mencionadas en las guías ni algoritmos para el manejo de los pacientes con colitis ulcerosa. En primer lugar, la aféresis, cuyo uso en colitis ulcerosa se remonta a comienzos de este nuevo siglo, y cuya implantación ha sido mayor en Japón; en los países occidentales no ha terminado de hacerse un hueco en los algoritmos de manejo, aunque estudios recientes han abierto puertas atractivas para su uso en determinados pacientes⁶. La transferencia de microbiota intestinal, también conocida como trasplante de heces, cuya utilización para diversos fines se remonta al siglo IV a. C. y cuyo uso en CU esta documentado desde 1989. En esta última década, los avances en el conocimiento de la microbiota intestinal y sus funciones ha desatado una auténtica fiebre investigadora para poder determinar su utilidad en numerosas patologías en las que la disbiosis está implicada, y la colitis ulcerosa no podía quedar atrás^{7,8}. Finalmente, hablaremos del ustekinumab, un anticuerpo monoclonal humano anti IL-12/23 utilizado en pacientes con enfermedad de Crohn y cuyo uso para la colitis ulcerosa moderada-grave⁹ ha sido aprobado desde finales de 2019.

■ AFÉRESIS

El estudio de la fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) ha permitido evidenciar el importante papel que juega la inmunidad, tanto innata como adaptativa, en su inicio y progresión. En concreto, diversos estudios han observado un incremento en sangre periférica de granulocitos y monocitos-macrófagos activados, los cuales infiltran el tejido intestinal produciendo daño tisular mediante la liberación de productos como proteasas o radicales libres de oxígeno.

Esto ha llevado a proponer las técnicas de leucocitoaféresis como un posible tratamiento. El procedimiento consiste en la reducción selectiva del número de

células inflamatorias mediante su extracción del torrente circulatorio, siendo un enfoque terapéutico completamente diferente al farmacológico habitual.

Su desarrollo e implantación en el ámbito de la colitis ulcerosa se inició en Japón a principios de este siglo y, aunque el grueso de la evidencia proviene de Asia, en los últimos años parece despertar un gran interés en los países occidentales.

En el año 2018 la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), en colaboración con el Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), elaboró un documento para el uso racional de la granulocitoaféresis en enfermedad inflamatoria intestinal, dentro del proyecto PRODIGEST, que resume las recomendaciones para un uso adecuado de la misma en relación con la evidencia publicada¹⁰. Utilizando este documento como base para la elaboración de este apartado, añadiremos la evidencia más reciente publicada que pueda aportarnos información útil e interesante y complete las pautas ya recomendadas en el mismo.

Existen varios tipos de técnicas de leucocitoaféresis. La más utilizada en nuestro medio y de la que se tienen más datos y publicaciones (Adacolumn®, JIMRO, Takasaki, Japón) consiste en 35.000 esferas de 2 mm de diacetato de celulosa que realizan una depleción selectiva de granulocitos y monocitos macrófagos. La aféresis selectiva de estas subpoblaciones y ciertos factores humorales produce una afectación mínima de los linfocitos y conlleva cambios inmunológicos favorables. Se ha comprobado que pacientes con respuesta al procedimiento presentaban disminución de múltiples moléculas implicadas en el proceso inflamatorio como IL-6, IL-8 o TNF-alfa.

Otros dispositivos disponibles, como Celsorba® o Immunopure®, están menos implantados en Europa por lo que el grueso de la evidencia deriva de estudios con Adacolumn®.

La pauta habitual, de una sesión de aféresis semanal durante cinco semanas consecutivas, tiene una base empírica y es habitual utilizar los llamados regímenes intensivos (más de una sesión por semana, más de cinco semanas...). La sesión de aféresis estándar es de 60 minutos de duración a un flujo de 30 ml/h, consiguiendo procesar aproximadamente 1.800 ml de volemia⁶.

Desde su desarrollo e implementación en el campo de la EI, las técnicas de leucocitoaféresis han conseguido resultados dispares en los diferentes estudios publicados, algunos de ellos de calidad metodológica dudosa. En los últimos años hemos ido disponiendo de estudios prospectivos y de práctica clínica, japoneses



y europeos, recogidos en recientes metaanálisis, que aportan nuevos datos sobre su papel y que contribuyen a posicionarla con una alternativa segura y eficaz en el tratamiento de la colitis ulcerosa.

Escenarios clínicos para el uso de aféresis

La corticodependencia es el escenario más común de utilización de la aféresis en Europa. En este sentido, en 2018 se publicaron los resultados del estudio ATICCA (Adacolumn Therapy in Corticosteroid-dependent Colitis), un estudio controlado, aleatorizado y abierto que evaluó la eficacia y seguridad de la adicción de siete sesiones de granulocitomonoféresis (GMA) al tratamiento convencional con un curso de nueve semanas de prednisona en pacientes con colitis ulcerosa activa que cumplieran criterios de corticodependencia¹¹. Los pacientes tenían que presentar dosis estables de salicilatos y/o tiopurínicos en las semanas previas, que se mantuvieron durante el estudio. Se excluyeron pacientes con uso previo de biológicos u otros inmunosupresores en un periodo de dos meses. Los esteroides se retiraron siguiendo una pauta preestablecida y la necesidad de esteroides adicionales u otros tratamientos de rescate se consideró como fallo de tratamiento. El *endpoint* primario era la remisión clínica libre de corticoides en la semana 24 y en el análisis final fueron incluidos 123 pacientes. El resultado del estudio fue negativo. Sin embargo, los autores consideran que hay datos que sugieren cierto efecto terapéutico positivo, como el aumento del tiempo hasta la recaída o las mayores tasas de remisión clínica en pacientes naïve a tiopurínicos en el grupo de tratamiento. Los resultados confirmaron una vez más el buen perfil de seguridad de la técnica.

La leucocitoaféresis se puede considerar una alternativa terapéutica en la colitis ulcerosa corticodependiente o corticorrefractaria con respuesta insuficiente o intolerancia a inmunosupresores y/o biológicos. El estudio ART (Adacolumn® in Refractory UC Patients Trial; NCT01481142), prospectivo abierto, multicéntrico, no controlado, evaluó la eficacia de 5 a 10 sesiones de aféresis con Adacolumn® en una cohorte de 86 pacientes considerados refractarios¹². La inducción de la remisión a la semana 12, como objetivo primario del estudio, fue del 39% y la de remisión libre de esteroides, del 22,6%. Un 30% de los pacientes en los que tanto inmunosupresores como anti-TNF habían fracasado alcanzaron la remisión. En los datos del seguimiento a largo plazo un tercio de los pacientes alcanzaron la remisión clínica en la semana 48. La tasa de colectomía al año, del 13,8%, fue similar a los datos publicados en estudios con infliximab.

Estos datos de eficacia y seguridad confirman los datos del registro SiMAC, una cohorte de 142 pacientes corticodependientes de similares características de refractariedad a tratamiento inmunosupresor o biológico¹³. Los autores concluyen que la leucocitoaféresis parece tener un beneficio clínico en pacientes corticodependientes, incluso en el contexto de fallo a tiopurínicos. Recomiendan evaluar la respuesta clínica y biológica de forma temprana y mantener el tratamiento con tiopurínicos incluso en pacientes con fallo previo, planteando leucocitoaféresis de forma crónica únicamente en pacientes intolerantes a inmunomoduladores.

Otras publicaciones sugieren que la leucocitoaféresis puede considerarse una alternativa para recuperar la eficacia de los tiopurínicos cuando estos fracasan, para rescatar algunos pacientes corticodependientes de la cirugía o para prevenir la

TABLA 5.1. Población diana, factores predictores de respuesta y criterios de exclusión para uso de leucocitoaféresis en CU

Población diana/Escenarios	Factores predictores de respuesta	Criterios de exclusión
Contraindicación o toxicidad por corticoides.	Actividad clínica leve.	Anemia o coagulopatía severas.
Comorbilidad importante o edad avanzada.	Paciente naïve a corticoides.	Enfermedad cardíaca o renal grave.
Riesgo individualizado de inicio de tratamiento IMM o biológico.	Poca dosis acumulada de corticoides.	Leucopenia severa (fundamentalmente granulocitos).
Primera línea: inducción de la remisión.	Actividad endoscópica leve.	Alergia o trombopenia secundaria a heparina.
Corticodependencia: de forma precoz en pacientes naïve o con falta de respuesta o intolerancia a IMM o biológicos.	Respuesta clínica precoz a las sesiones.	Precaución en estados de deshidratación y/o hipercoagulabilidad.
Corticorrefractariedad: en formas de curso crónico-continuo con actividad leve o respuesta parcial a otros tratamientos. No en caso de brote moderado-grave.	Pautas intensivas (más de una sesión por semana).	
Otros escenarios que se deben individualizar: prevención recidiva, tratamiento combinado con biológicos, mantenimiento.	Mayor fracción de volemia procesada.	

aparición de un brote en pacientes de alto riesgo objetivado por ejemplo por niveles crecientes de calprotectina en el seguimiento. Se ha reportado también su papel en casos aislados en el contexto del manejo de manifestaciones extraintestinales o enfermedades asociadas a la enfermedad inflamatoria intestinal como el pioderma gangrenoso o la hidrosadenitis supurativa, en situaciones de difícil control con tratamiento habitual⁶.

Toda esta información ha permitido establecer una teórica población diana, probables factores predictores de respuesta y criterios de exclusión para la utilización de la leucocitoaféresis. En el documento avalado por la AEG se resumen estos datos y también se detallan aspectos técnicos del procedimiento, pautas recomendadas y la descripción de una adecuada preparación del paciente (tabla 5.1).

A pesar de la disparidad de resultados obtenida previamente continúan apareciendo estudios que pretenden reevaluar el papel de la leucocitoaféresis en la colitis ulcerosa. En relación con la eficacia en poblaciones especiales, como embarazadas o ancianos, los datos más recientes publicados sugieren una eficacia similar a la del resto de pacientes, con el mismo buen perfil de seguridad, por lo que se reivindica un uso más generalizado y la necesidad de más estudios dado que las series disponibles son cortas.

TABLA 5.2. Estudios relevantes publicados de tratamiento con aféresis en combinación con biológicos

Autores	Pacientes/ Escenario	Características	Esquema/Dosis	Resultados
Rodríguez-Lago <i>et al.</i> ¹⁴ , 2019	47 pacientes. Fallo 1.º o 2.º a anti-TNF.	59% primer tratamiento biológico.	55% pauta intensiva. 36% mantenimiento tras inducción. Seguimiento 6 meses.	15 (32%) respuesta y 4 (9%) remisión libre de corticoides sin necesidad de intensificación, <i>switch</i> , <i>swap</i> o colectomía.
Rodríguez-Lago <i>et al.</i> ¹⁵ , 2019	8 pacientes. Fallo 1.º o 2.º a vedolizumab.	100% tratamiento previo con anti-TNF.	75% pauta intensiva. 75% mantenimiento tras inducción. Seguimiento 6 meses.	3 (38%) remisión clínica libre de corticoides sin necesidad de cambio de tratamiento.
Tanida <i>et al.</i> ¹⁶ , 2020	7 pacientes. CU refractaria. Inducción con tofacitinib + GMA.	4 fallo a anti-TNF. 2 corticorrefractarios. 5 corticodependientes.	100% pauta intensiva. Seguimiento 10 semanas.	71,4% remisión clínica. Curación mucosa completa (<i>subscore</i> Mayo endoscópico 0) en 42,9% (media basal de 2,4).

Pauta intensiva: más de una sesión semanal de aféresis.

Un aspecto interesante es la combinación con fármacos biológicos para inducción de la remisión o para rescatar el fármaco en caso de pérdida de respuesta, aunque aún hay pocos datos sobre la capacidad del tratamiento combinado para modificar niveles de fármaco o títulos de anticuerpos. En la tabla 5.2 se resumen los tres principales estudios publicados sobre el uso de aféresis en combinación con fármacos biológicos¹⁴⁻¹⁶.

Otros estudios se centran en determinar predictores de respuesta al tratamiento o de recidiva de la clínica tras el mismo para intentar definir mejor el perfil del paciente que se beneficia más de la terapia.

En este sentido, T. Shimoyama *et al.*¹⁷ evaluaron el valor de la calprotectina para predecir el curso de pacientes con colitis ulcerosa activa tras tratamiento con GMA, en una cohorte prospectiva de 184 pacientes que recibían 10 sesiones de Adacolumn® en cinco semanas. Al inicio de la terapia el 81% estaba a tratamiento con corticoides y el 21% con tiopurínicos. Su conclusión fundamental es que los valores de calprotectina al final del curso de tratamiento son un biomarcador relevante para predecir la recidiva en pacientes que han alcanzado la remisión.

Por otro lado, Kobayashi *et al.*¹⁸ buscaron factores predictores de recidiva clínica un año tras tratamiento con leucocitoaféresis con el dispositivo Cellsorba®. En un estudio retrospectivo, no controlado y observacional, 281 pacientes completaron el año de seguimiento tras recibir entre 5 y 10 sesiones iniciales. Al inicio del seguimiento el 54,3% de los pacientes estaban bajo tratamiento con corticoides y durante el seguimiento el 43,3% recibieron tiopurinas. Se excluyeron pacientes con tratamiento previo con biológicos. Dejando a un lado los resultados de eficacia, concluyen que la leucocitosis y los valores elevados de los índices de actividad tras finalizar el tratamiento con leucocitoaféresis son factores de riesgo de recidiva en el seguimiento durante un año. Además, objetivan que el retratamiento con leucocitoaféresis parece efectivo para el control de la recidiva en pacientes que han respondido previamente, que el tratamiento concomitante con tiopurinas parece obtener mejores resultados en pacientes no refractarios a corticoides y que la terapia intensiva (más de una sesión por semana) se asocia con una evolución favorable a largo plazo en pacientes corticorrefractarios.

Finalmente, Yamamoto *et al.*¹⁹ evaluaron qué características de los pacientes se asociaban a una buena respuesta a tratamiento con GMA, en un estudio retrospectivo multicéntrico, que incluyó 593 pacientes que recibieron 894 sesiones, en esquema



y número diferentes. Los pacientes mantenían el tratamiento previo pero no se permitían modificaciones durante la terapia. En el análisis multivariante la severidad clínica y endoscópica, la extensión de la colitis ulcerosa y la exposición previa a corticoides y biológicos fueron factores de riesgo independientes. Específicamente, GMA fue más efectiva en pacientes naïve a biológicos y esteroides y en pacientes con una colitis ulcerosa de más reciente diagnóstico.

Recientemente han surgido publicaciones sobre otros dispositivos de aféresis (por ejemplo, aféresis selectiva de un subgrupo de monocitos con expresión de CCR9), de los que tendremos que esperar para tener más datos de eficacia, aunque el perfil de seguridad parece similar.

Por último, la opinión del paciente importa, sobre todo ahora que la medicina ha dejado de ser paternalista y promueve el empoderamiento. En este sentido Rodríguez Lago *et al.*²⁰ evaluaron mediante un cuestionario el grado de aceptación de la técnica y la opinión que tenían de ella un grupo de pacientes sometidos a aféresis en su centro. La técnica fue bien aceptada y tolerada, el 60% de los pacientes se sentían satisfechos con ella y el mayor problema para ellos fue el tiempo por sesión, aunque los resultados estuvieron condicionados en gran parte por la efectividad de la técnica.

En resumen, dado que la leucocitoaféresis tiene un buen perfil de seguridad, al no haberse asociado con ningún efecto adverso grave a corto o largo plazo, tiene posibilidades de expandir su posicionamiento actual en el algoritmo de tratamiento de la colitis ulcerosa. Se necesitan estudios prospectivos, aleatorizados, controlados y bien diseñados que generen evidencia que nos ayude a conocer que pacientes se pueden beneficiar más de incluir esta terapia en su manejo.

■ USTEKINUMAB

La vía del bloqueo de interleucinas se ha posicionado en los últimos años como una posible diana terapéutica en el contexto de la CU²¹. Estudios animales en modelos murinos han evidenciado un aumento de IL-23 y de citoquinas de la vía Th17 en la pared intestinal de ratones con colitis; además, en ratones con deficiencia de IL-23 o en tratamiento con anticuerpos contra IL-23p19 se ha objetivado una reducción o ausencia de inflamación intestinal en colitis experimental. También tenemos disponibles datos en humanos, entre ellos dos estudios de casos y controles comparando pacientes con CU y sujetos sanos en los que se ha podido

determinar que existe relación entre los niveles séricos de IL-23 y la presencia y actividad de la colitis ulcerosa.

Ustekinumab (Stelara®, Janssen Biotech) es un anticuerpo monoclonal frente a la subunidad p40 de las interleucinas 12 y 23, típicamente administrado como una inducción intravenosa seguido de un mantenimiento subcutáneo cada 8 o 12 semanas. Estudios fase 3 (UNITI) han confirmado que ustekinumab es superior a placebo en la inducción de la respuesta en la semana 8 y mantenimiento de la respuesta en la semana 52 en pacientes adultos con enfermedad de Crohn de moderada a grave con pérdida de respuesta o intolerancia al tratamiento convencional o anti-TNF, o que presentan contraindicaciones médicas a estos tratamientos. Tras su aprobación en nuestro país en 2017 ya hay amplia experiencia en su utilización, con series en vida real publicadas en el último año que demuestran su buen perfil de seguridad y su eficacia, incluso en pacientes considerados refractarios.

Ensayos clínicos: los estudios UNIFI

Con esta evidencia previa, la eficacia y seguridad del ustekinumab ha sido también finalmente investigada en pacientes con colitis ulcerosa. El estudio UNIFI (NCT 02407236) ha demostrado la eficacia y seguridad del ustekinumab en la inducción y mantenimiento de pacientes con colitis ulcerosa moderada a severa activa²². En este ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, pacientes con colitis ulcerosa que habían tenido una respuesta inadecuada o eran intolerantes a terapia convencional o tratamiento biológico (incluido el vedolizumab) fueron aleatorizados para recibir una única dosis IV de 130 mg o una dosis ajustada por peso de aproximadamente 6 mg/kg (≤ 55 kg: 260 mg; 55-85 kg: 390 mg; > 85 kg: 520 mg) o placebo. Aproximadamente, el 50% de los pacientes habían recibido previamente tratamiento biológico, un 16,6% habían estado expuestos tanto a vedolizumab como a anti-TNF y un 51,1% recibían tratamiento con corticoides.

El *endpoint* primario fue remisión clínica en la semana 8 definida como un Mayo ≤ 2 puntos con *subscores* ≤ 1 , el cual se alcanzó en el 15,6% de los pacientes en la rama de los 130 mg, 15,5% en la rama de dosis ajustada por peso y 5,35% en la rama de placebo. Ustekinumab fue también superior a placebo en conseguir mejoría endoscópica definida como un *subscore* endoscópico de 0 o 1 (26,3% vs. 27,0% vs. 13,8%; $p < 0,001$), mejoría histológica definida como ausencia de erosión o ulceración, ausencia de destrucción de criptas y $< 5\%$ de las criptas con infiltración por neutrófilos (36,8% para ambas ramas de ustekinumab vs. 21,9%



para placebo; $p < 0,001$) y curación mucosa definida como remisión combinada endoscópica e histológica (19,3% para ambas ramas de ustekinumab vs. 8,9% para placebo; $p < 0,001$).

Pacientes con respuesta clínica ($n = 523/961$, 54%) a la inducción intravenosa se aleatorizaron en la semana 8 para recibir 90 mg de ustekinumab sc cada 8 semanas o cada 12 semanas o placebo y se les hizo seguimiento durante 44 semanas. Al inicio del mantenimiento el 23,5% de los pacientes se encontraban en remisión clínica y el 37,5% presentaban mejoría endoscópica. En la semana 44 (52 semanas después de la primera dosis de inducción) el 43,8% de los pacientes que recibían la dosis cada 8 semanas, 38,4% de los que recibían el tratamiento cada 12 semanas y 24% de los pacientes que recibían placebo se encontraban en remisión clínica ($p < 0,001$). La mayor parte de los pacientes que se encontraban en remisión fueron capaces de suspender el tratamiento con corticoides (42,0% vs. 37,8% vs. 23,4%; $p < 0,001$). El ustekinumab fue superior a placebo en conseguir mejoría endoscópica (51,1% vs. 43,6% vs. 28,6%; $p < 0,001$), histológica (59,3% vs. 54,0% vs. 32,9%; $p < 0,001$) y mejoría combinada (45,9% vs. 38,8% vs. 24,1%; $p < 0,001$). De las personas que se encontraban en remisión al inicio del mantenimiento el 65% de los pacientes con ustekinumab cada 12 semanas ($p = 0,011$ vs. placebo) y el 57,9% de los pacientes con ustekinumab cada 8 semanas ($p = 0,069$ vs. placebo) se mantenían en remisión en la semana 44. Aunque el estudio no tenía suficiente potencia para la comparación de las dos dosis, pacientes que presentaron fallo con tratamiento biológico previo tuvieron tendencia a alcanzar más *endpoints* con la dosis cada 8 semanas.

En cuanto a seguridad el estudio arrojó un perfil favorable, similar al objetivado para la enfermedad de Crohn, en relación con la aparición de eventos adversos infecciosos u oncológicos tanto en la fase de inducción como en la de mantenimiento.

Subanálisis del ensayo UNIFI

Tras la publicación del estudio UNIFI han comenzado a aparecer subanálisis y datos del estudio de extensión, la mayoría publicados en forma de extracto o resumen o como comunicaciones de congresos.

En relación con la farmacocinética de ustekinumab, Adedokun *et al.*²³ analizaron los datos de los estudios de fase 2 y 3 en CU, evidenciando que la farmacocinética es similar a la objetivada en la enfermedad de Crohn. Las concentraciones séricas son proporcionales a la dosis del fármaco. No parecen verse afectadas por el uso

previo de otros tratamientos biológicos o el uso concomitante de inmunomoduladores y además se correlacionan con la respuesta clínica, histológica y con la normalización de los marcadores inflamatorios. Finalmente, este subanálisis sugiere unas concentraciones objetivo ($\geq 3,7 \mu\text{g/mL}$ para la inducción, $\geq 1,3 \mu\text{g/mL}$ para el mantenimiento) que requieren confirmación.

Se dispone también de datos preliminares del estudio de extensión sobre eficacia y seguridad a largo plazo (92 semanas) de ustekinumab que parecen confirmar la remisión sostenida en el tiempo y el buen perfil de seguridad²⁴. Incluso los respondedores tardíos en tratamiento de mantenimiento cada 8 semanas mantienen la respuesta clínica, una gran parte de ellos sin necesidad de corticoides²⁵.

Li *et al.* observan que el mantenimiento de la respuesta al tratamiento tras la inducción se relaciona con baja actividad de la enfermedad y bajos niveles de marcadores inflamatorios (como PCR o calprotectina) al inicio del tratamiento²⁶.

Finalmente, parece que el efecto o respuesta a ustekinumab es rápido. Así, se puede observar mejoría clínica y de marcadores biológicos (como la PCR) a las dos semanas tras la inducción intravenosa. Además, la mejoría sintomática, específicamente la reducción en la frecuencia de las deposiciones, se observa ya en el día siete²⁷.

Revisiones y comparaciones con otros fármacos

La AGA publica en abril de 2020 un documento en donde realiza una revisión de la evidencia en relación con la eficacia y seguridad de cada uno de los tratamientos disponibles para la colitis ulcerosa moderada/grave²⁸. En lo que se refiere al ustekinumab consideran que no hay datos de seguridad a largo plazo en el momento actual dada su aprobación reciente en el contexto de la colitis; únicamente se pueden extrapolar datos de su uso en otras dolencias como la enfermedad de Crohn o la psoriasis mediante el análisis integrado de datos de seguridad de ensayos de fase 2 y 3, que son favorables en el caso de malignidad y sugieren incluso mayor seguridad que los anti-TNF en monoterapia cuando hablamos por ejemplo de complicaciones infecciosas. No hay datos disponibles con evidencia suficiente en relación con su impacto en la necesidad de hospitalización o colectomía a día de hoy. Se valoran los resultados de comparaciones indirectas derivados de un metaanálisis en red donde, como dato destacable, el ustekinumab y el tofacitinib parecen tener una aparente superioridad en términos de eficacia frente a adalimumab y vedolizumab en la inducción de la remisión en pacientes expuestos



previamente a tratamiento con anti-TNF, insistiendo los autores en que estos resultados tienen que ser verificados en estudios prospectivos bien diseñados dado que además no hay ensayos de infliximab y golimumab en fallo a anti-TNF. No identifican evidencia en relación con el uso o no de tratamiento combinado con inmunomoduladores, aunque se presume que dada la baja inmunogenicidad del fármaco, ya conocida por su uso en la enfermedad de Crohn, el beneficio será menor que el descrito con infliximab. Tampoco se han publicado comparaciones en términos de seguridad entre ustekinumab y los diferentes tratamientos disponibles. Por último, no hay estudios en marcha que evalúen su eficacia en el brote de colitis ulcerosa corticorrefractario, escenario para el que el fármaco no está aprobado.

El metaanálisis en red al que se hace referencia considera al ustekinumab como el segundo tratamiento más seguro en relación con la aparición de infecciones por detrás del vedolizumab. También se comenta que, dado que los ensayos de ustekinumab se realizaron tras la aprobación del vedolizumab, la población incluida es probablemente más refractaria, algo que conviene tener en cuenta a la hora de analizar los resultados aunque sean indirectos.

Otro metaanálisis en red reciente⁵ compara específicamente el ustekinumab con el resto de terapias disponibles para la colitis ulcerosa moderada/severa. Incluye 10 estudios de inducción y siete de mantenimiento. Con todas las limitaciones que este tipo de análisis implica —lo que condiciona el valor de los resultados—, concluye que en pacientes naïve a biológico ustekinumab se asocia con mayor probabilidad bayesiana de respuesta clínica, remisión clínica y curación mucosa al año de tratamiento comparado con el resto de tratamientos biológicos o con tofacitinib.

Datos en vida real

Es de sobra conocido que un importante porcentaje de pacientes no cumple los criterios de inclusión de los ensayos por comorbilidad, edad, historia previa oncológica... Además, la mayor parte de ellos excluyen a pacientes con proctitis ulcerosa. Por otra parte, todos sabemos que son los pacientes multirrefractarios los que reciben inicialmente los fármacos de nuevo desarrollo. Por tanto, siempre ha sido necesario tener datos en práctica clínica real, datos que van a parecerse mucho más a lo que nosotros con nuestro manejo diario del paciente vamos a conseguir del fármaco en cuestión.

Dado que la aprobación del ustekinumab para la colitis ulcerosa es tan reciente, hay poco publicado en este sentido, pero ya tenemos series de pacientes disponibles que arrojan resultados favorables evidenciando un beneficio clínico en un contexto de refractariedad con un buen perfil de seguridad³⁰⁻³¹ (tabla 5.3).

TABLA 5.3. Estudios de ustekinumab en CU en vida real

Autor/ Pacientes	Tratamiento previo	Seguimiento/ Dosis	Resultados	Conclusiones
Chaparro <i>et al.</i> ³⁰ , (2020). 47 pacientes ENEIDA.	100% anti-TNF. 83% vedolizumab. 26% tofacitinib.	16 semanas. Al menos una dosis IV.	- Semana 8: 17 (36%) respuesta; 3 (6%) remisión. - Semana 16: 16 (34%) respuesta; 5 (11%) remisión. - No respuesta en semana 8: 7% respuesta en semana 16. Predictor de respuesta: estatus del paciente en la semana 8.	Beneficio en pacientes en vida real, incluso en una cohorte refractaria. Perfil de seguridad consistente con lo objetivado en el ensayo clínico.
Amiot <i>et al.</i> ³¹ , (2020). 103 pacientes GETAID.	99% anti-TNF. 85,4% vedolizumab. 9,7% tofacitinib.	12-16 semanas. Pauta habitual. Permitida la intensificación cada 4 semanas.	- Endpoint primario: remisión libre de corticoides en semana 12-16: 36 pacientes (35%). - Remisión clínica en 41 (39,8%). - Intensificación en 16 (15,5%). - Retirada por falta de eficacia en 10 (9,7%). Inmunomoduladores concomitantes no influyen en respuesta. Severidad clínica al inicio del tratamiento y exposición previa a biológicos son factores predictores de remisión libre de corticoides.	En una cohorte refractaria, en vida real, remisión clínica libre de corticoides en un tercio de los pacientes con un buen perfil de seguridad.



Miscelánea

Hay poca evidencia sobre el tratamiento de las manifestaciones extraintestinales en el contexto de la colitis ulcerosa, simplemente reportes de casos aislados en los últimos años utilizando el fármaco como uso compasivo antes de la aprobación del mismo y en ocasiones asociado a otras moléculas (ciclosporina, corticoides...). En 2012 Fahmy *et al.*³² describieron el primer caso de pioderma gangrenoso tratado con ustekinumab con éxito en el contexto de colitis ulcerosa en una paciente refractaria a múltiples tratamientos. Una dosis de 90 mg cada 8 semanas consiguió una respuesta completa en la semana 10. En este contexto el ustekinumab se plantea como alternativa en cuadros refractarios a otras líneas terapéuticas, precisando los autores de los casos publicados de esta y otras patologías (psoriasis) la necesidad de más estudios que determinen la implicación de la IL-23 en la patogenia de esta enfermedad y confirmando la sobreexpresión de IL-23 en biopsias de la piel afecta en comparación con biopsias de piel sana al menos en uno de los casos reportados.

Existen varias series de casos sobre el uso de ustekinumab en pouchitis refractaria. Una de las series más numerosas, retrospectiva, describe la evolución de 24 pacientes a lo largo de una media de seguimiento de 12,9 meses. El 50% de ellos habían recibido previamente otros tratamientos biológicos. Los pacientes recibieron una infusión inicial intravenosa de 90 mg, seguida de una subcutánea de 90 mg cada 8 semanas. Se comprobó una reducción del área ulcerada y del *subscore* endoscópico del PDAI pero ningún paciente alcanzó un valor 0. Hubo respuesta clínica significativa en el 50% de los pacientes, pero basada en la percepción del médico. Los autores concluyen que su estudio evidencia una respuesta favorable tanto endoscópica como clínica en una cohorte de pacientes refractarios, pero se necesitan estudios prospectivos para confirmar estos resultados³³.

Por tanto, ustekinumab viene a ampliar el abanico de posibilidades que tenemos para el manejo de la colitis ulcerosa, lo que nos da más opciones pero también más dificultades en la elección del tratamiento más adecuado para nuestros pacientes. La experiencia previa en la enfermedad de Crohn y los datos que poco a poco vamos teniendo en el contexto de la CU lo sitúan como un fármaco seguro y eficaz. Nuestras necesidades actuales como clínicos pasan por generar estudios que determinen la eficacia y seguridad en cohortes numerosas en vida real e identificar factores predictores de respuesta. Esperemos que, en un futuro inmediato, estudios *head-to-head* nos ayuden a determinar cuál es el mejor tratamiento para cada uno de nuestros pacientes, situando el ustekinumab junto con los otros fármacos en el algoritmo de manejo de la enfermedad.

■ TRASPLANTE DE MICROBIOTA INTESTINAL

Los avances en las técnicas de secuenciación de ADN y el desarrollo de técnicas de bioinformática nos han permitido acercarnos al mundo de la microbiota intestinal como nunca habíamos imaginado. Este conocimiento nos ha llevado a considerar la microbiota intestinal como un nuevo órgano con funciones propias. Cuando se rompe el equilibrio dentro de este ecosistema se produce un estado de disbiosis el cual parece estar implicado en la patogenia de numerosas patologías, como es el caso de la colitis ulcerosa⁷⁻⁸. Así, se ha podido demostrar que los pacientes con CU presentan una disminución de la diversidad, fundamentalmente a expensas de la pérdida de bacterias de los filos *Firmicutes* y *Bacteroidetes* con una sobreexpresión de bacterias nocivas (actinobacterias y proteobacterias). También se ha observado en biopsias de colon de pacientes con CU una inestabilidad temporal de las *taxas* dominantes; existe una importante variabilidad de estas en el tiempo, en contra de lo que ocurre en controles sanos que muestran índices de similaridad de alrededor del 80%. Finalmente, se han identificado modificaciones específicas en especies con un descenso de especies bacterianas con funciones antiinflamatorias como el *Faecalibacterium prausnitzii*, *Roseburia hominis* o la *Akkermansia muciniphila* y un incremento de bacterias proinflamatorias como el *Fusobacterium varium*, *Escherichia coli* o *Ruminococcus gnavus*³⁴⁻³⁵.

Ante esta situación de disbiosis, el trasplante fecal (TMF) pretende manipular la composición de la microbiota con el fin de restaurar la diversidad y funcionalidad de la misma mediante la introducción de materia fecal de un donante sano debidamente procesada y preparada. Para realizar el trasplante, el donante debe ser sometido a un riguroso *screening* previo para descartar la presencia de patógenos y enfermedades potencialmente transmisibles, de tal manera que el procedimiento se lleve a cabo con la mayor seguridad posible⁷. El TMF ha demostrado su eficacia en el manejo de la infección recurrente por *Clostridiales difficile*, con tasas de curación superiores al 90%³⁶. En 1989, se publicó el primer caso de TMF en CU³⁷, pero no empezaron a aparecer series de cohortes y ensayos clínicos randomizados (ECR) hasta estos últimos años. Ahora describiremos la evidencia disponible sobre el uso de TMF en tres escenarios diferentes: tratamiento de la colitis ulcerosa activa, tratamiento de pacientes con CU y sobreinfección por *Clostridiales difficile* y tratamiento de la pouchitis.



Eficacia del TMF en la colitis ulcerosa activa

En 1989 se publicó el primer caso de un paciente con CU corticodependiente tratado con éxito mediante la administración de enemas de heces de un donante sano³⁷. Aun así, no fue hasta esta última década, con los avances en el conocimiento de la microbiota intestinal y sus potenciales implicaciones en la fisiopatología de la enfermedad, cuando se pudo disponer de ensayos clínicos y metaanálisis publicados para evaluar la eficacia del TMF en la inducción de la remisión de la CU activa. En el momento actual existen cuatro ensayos clínicos randomizados³⁸⁻⁴¹. En la tabla 5.4 se describen las características metodológicas de cada uno de ellos en cuanto al procedimiento usado. Como se puede observar, se dan importantes diferencias entre ellos en lo que se refiere al diseño del protocolo, lo que constituye la principal razón por la que en la actualidad no se ha podido trasladar a la práctica clínica el uso del TMF de forma sistematizada. Existen demasiadas dudas sobre cómo debe ser el procedimiento ideal (qué vía de administración, cómo se deben procesar las heces, qué preparación debe recibir el donante, qué dosis y con qué frecuencia). En la tabla 5.5 se exponen los principales resultados de los cuatro ensayos clínicos publicados. En 2015 se publican en el mismo número de *Gastroenterology* los dos primeros ECR, doble ciego y controlados con placebo. Rossen *et al.*³⁸ randomizan a 48 pacientes con CU leve-moderada para recibir TMF por vía nasoduodenal (dos dosis separadas por tres semanas) o placebo sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en cuanto a remisión clínica en la semana 12 (30,4% en el grupo TMF vs. 20% en el grupo placebo, $p = 0,51$). Por el contrario, Moayyedi *et al.*³⁹ sí observaron que el tratamiento con TMF (en este caso administrado mediante enemas con una frecuencia semanal durante seis semanas) alcanzó el objetivo primario (remisión clínica definida como un índice de Mayo < 2 con un *subscore* endoscópico de 0) en la semana 7, de forma estadísticamente significativa respecto a placebo (24% vs. 5%). De estos dos primeros ensayos clínicos con resultados dispares se extraen observaciones muy interesantes. Rossen *et al.* observaron que los pacientes respondedores modificaban su microbiota asemejándose a la del donante con un aumento de la diversidad. Además, el incremento en las subespecies de *Firmicutes* tipo *Clostridium* IV, XIVa (que incluyen al *Faecalibacterium prausnitzii*) se asoció de forma independiente a alcanzar la remisión y también en una extensión del estudio a un año de seguimiento a mantener la remisión a largo plazo⁴². En el estudio de Moayyedi *et al.*, un menor tiempo de evolución de la enfermedad se asoció a una mayor probabilidad de alcanzar el objetivo primario (3/4 pacientes con CU con menos de un año de evolución vs. 6/24 en aquellos con CU de más de un año), y aunque se utilizaron hasta seis donantes diferentes, siete de los

TABLA 5.4. Características metodológicas de los ensayos clínicos publicados para valorar eficacia de TMF en CU activa

Estudio (país, año)	N	Criterios inclusión	Tratamientos previos	Limpieza intestinal	TMF (vía y dosis)	Donante	Heces	Control	Objetivo primario
Rossen <i>et al.</i> ³⁸ (Países Bajos, 2015).	48	SCCAI ≥ 4 y ≤ 11	5-ASA (vo), CS y tiopurinas.	Sí	Nasoduodenal (500 mL) a 0 y 3 sem.	Relacionado con paciente.	Frescas.	Heces autólogas.	SCCAI ≤ 2 y ≥ 1 mejoría en subEndo semana 12.
Moayyedi <i>et al.</i> ³⁹ (Canadá, 2015).	65	Mayo ≥ 4	5-ASA (vo), CS, AZA y Anti-TNF.	No	Enema (50 mL)/semana durante 6 sem.	Voluntario anónimo.	Frescas y congeladas.	Enemas agua.	Mayo < 3 y subEndo 0 semana 6.
Paramsothy <i>et al.</i> ⁴⁰ (Australia, 2017).	81	Mayo 4-10 y subEndo ≥ 1	5-ASA (vo), Mtx, Aza, CS.	Sí	1º vía colonoscopia. 2º: 5 enemas/sem durante 8 sem.	Pool voluntarios (3-7 don/paciente).	Congeladas	Enema salino.	Mayo ≤ 2 y todos subscore ≤ 1 + mejoría ≥ 1 subEndo semana 6.
Costello <i>et al.</i> ⁴¹ (Australia, 2019).	73	Mayo 3-10 y subEndo ≥ 2	5-ASA (vo y top), tiopurinas, Mtx, IFX y Vedo.	Sí	1º vía colonoscopia seguido de 2 enemas en 7 días.	Pool voluntarios (3-4 don/paciente).	Congeladas procesadas anaeróbicamente.	Heces autólogas.	Mayo < 2 y subEndo < 1 semana 8.

Abreviaturas: TMF: trasplante de microbiota fecal; SCCAI: simple clinical colitis activity index; subEndo: subscore endoscópico; 5-ASA: aminosalicilatos; CS: corticoides; Mtx: metotrexate; Aza: azatioprina; IFX: infliximab; Vedo: vedolizumab; sem: semana; don: donante.

TABLA 5.5. Resultados de los ensayos clínicos sobre eficacia de TMF en CU activa.

Estudio	Objetivo primario* (TMF vs. placebo)	Objetivos secundarios (TMF vs. placebo)	Observaciones
Rossen <i>et al.</i> ³⁸ (2015)	30,4% (7/23) vs. 20% (5/25) p = 0,51	RC: 47,8% vs. 52% rC: 30,4% vs. 32% rE: 34,7% vs. 36% SAE: 9% vs. 8%	El incremento de <i>Clostridium cluster</i> IV, XIVa y XVIII se asoció a remisión. La microbiota de los respondedores tras el TMF era muy similar a la de su respectivo donante.
Moayyedi <i>et al.</i> ³⁹ (2015)	24% (9/38) vs. 5% (2/37) p = 0,03	rC: 39% vs. 24% SAE: 8% vs. 5%	RC con donante B 39% (7/18) vs. 10% (2/20) con resto donantes. RC 75% (3/4) CU < 1 año vs. 18% (6/34) en CU > 1 año. RC 46% (5/11) pac con IMS vs. 15% (4/27) sin tto IMS.
Paramsothy <i>et al.</i> ⁴⁰ (2017)	27% (11/41) vs. 8% (3/40) (p = 0,021)	RC sin cs: 44% vs. 20% ^{oo} rC sin cs: 54% vs. 23% ^{oo} RE sin cs: 12% vs. 8% rE sin cs: 32% vs. 10% ^{oo} SAE: 5% vs. 3%	El 37% de los pacientes que recibieron heces del donante n.º 54 alcanzaron OP vs. 18% que no las recibieron. En el estudio abierto, 37 pacientes grupo placebo recibieron TMF y 27% alcanzaron OP, 46% RC y 22% RE a 8 semanas.
Costello <i>et al.</i> ⁴¹ (2019)	32% (12/38) vs. 9% (3/35) p = 0,03	RC: 47% vs. 17% ^{oo} rC: 55% vs. 23% ^{oo} RE: 11% vs. 0% SAE: 8% vs. 6%	El 95% de los participantes tras 12 meses consideraban aceptable el TMF. El "pool" de heces de varios donantes consiguió una mayor diversidad microbiana y las 10 bacterias que se asociaron a alcanzar el objetivo eran anaerobias.

*El objetivo primario de cada estudio viene definido en la tabla IV.

^{oo}Significación estadística (p < 0,05).

Abreviaturas: TMF: trasplante de microbiota fecal; RC: remisión clínica; rC: respuesta clínica; RE: remisión endoscópica; SAE: efectos adversos severos; IMS: inmunosupresores (tiopurinas y biológicos)

nueve pacientes que alcanzaron la remisión recibieron heces del mismo donante poniendo de manifiesto un posible efecto de “superdonante”³⁹.

Teniendo en cuenta estas observaciones, Paramsothy *et al.*⁴⁰ llevan a cabo el tercer ERC publicado en 2017. En esta ocasión, con la finalidad de aumentar la biodiversidad del injerto y facilitar su persistencia en el receptor, establecen un protocolo donde el material transferido proviene de un “pool” de donantes y se llevan a cabo un total de 41 procedimientos (una infusión inicial mediante colonoscopia seguida de cinco enemas por semana durante 8 semanas). El objetivo primario (remisión clínica libre de esteroides junto con remisión o respuesta endoscópica en la semana 8) se alcanzó en el 27% del brazo asignado a TMF versus el 8% de los pacientes que recibieron placebo con significación estadística. También resultó significativamente más eficaz para alcanzar remisión y respuesta clínica libre de esteroides y respuesta endoscópica libre de esteroides. Los autores también observaron un incremento en la diversidad microbiana con y tras el trasplante fecal hasta al menos ocho semanas después de finalizado el procedimiento. En un subanálisis posterior, identificaron varias especies microbianas relacionadas con los resultados clínicos. Así, los pacientes que alcanzaron la remisión clínica tras el TMF presentaban un enriquecimiento en las especies *Eubacterium hallii* y *Roseburia inulinivorans* y un incremento en la biosíntesis de ácidos grasos de cadena corta y en los niveles de ácidos biliares secundarios. Por contra, un incremento en las subespecies *Fusobacterium spp.*, *Sutterella wadsworthensis* y *Escherichia* se asoció a ausencia de remisión⁴³.

En 2019 Costello *et al.* publican el último ERC hasta la fecha⁴¹. En esta ocasión, ante la evidencia creciente de la importancia de la flora anaerobia productora de butirato, los investigadores llevan a cabo el procesamiento de las heces en condiciones de anaerobiosis para facilitar la viabilidad y minimizar la pérdida de dichas especies con el fin de mejorar los resultados disminuyendo el número de procedimientos necesarios. Para ello, aleatorizan a 73 pacientes con CU leve-moderada para recibir un TMF vía colonoscopia seguido de dos enemas en los siete días posteriores o placebo. El objetivo primario (remisión clínica libre de esteroides, índice de Mayo ≤ 2 con *subscore* endoscópico ≤ 1 en la semana 8) fue alcanzado por el 32% (12 de 38 pacientes) en el grupo TMF versus el 9% (3 de 35 pacientes) en el grupo con placebo, alcanzando significación estadística. Además, el 42% de los pacientes que alcanzaron el objetivo primario a las ocho semanas se mantuvieron en remisión libre de esteroides a los 12 meses de seguimiento. En el análisis microbiológico, las 10 subespecies bacterianas cuyo incremento post-TMF se asoció fuertemente a un resultado positivo eran anaerobias. En el análisis multivariante



ninguna variable del paciente, la enfermedad o el tratamiento previo se relacionaron con la eficacia del procedimiento.

Junto con los ensayos clínicos publicados, han proliferado las revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre la eficacia del TMF en la colitis ulcerosa de los que destacamos tres. En el primero de ellos, Narula *et al.* incluyeron los cuatro ensayos clínicos con un total de 277 pacientes⁴⁴. Observaron que el TMF se asocia a una mayor probabilidad de alcanzar la remisión combinada (clínica y endoscópica) comparado con placebo con un número necesario de tratar de 5 y sin diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de efectos adversos. En el metaanálisis de Costello *et al.* el TMF resultó significativamente más eficaz que el placebo para la inducción de la remisión de la CU activa, alcanzando esta en el 28% de los pacientes con CU leve-moderada con una OR de 3,67. Además, el efecto parece sólido a pesar de las diferencias metodológicas entre los ensayos clínicos incluidos en el análisis⁴⁵. Finalmente, Paramsothy *et al.* incluyen 41 estudios (9 casos aislados, 5 series de casos, 24 estudios de cohortes prospectivos y 4 ECR) con un total de 555 pacientes. De forma global, un 36% de los pacientes alcanzan la remisión clínica (201/555) y los subanálisis llevados a cabo sugieren que un mayor número de procedimientos (> 10 vs. < 10) y la administración por vía baja (mediante colonoscopia o enema) parecen mejorar la eficacia del procedimiento⁴⁶.

En cuanto a la eficacia a largo plazo y la estrategia de mantenimiento de la remisión inducida por TMF, no se dispone prácticamente de datos en la actualidad; esto constituye una de las principales lagunas en este campo. Tenemos los datos a un año del ECR de Costello *et al.* en el que 11 de los 26 pacientes del brazo TMF (42%) se mantenían en remisión clínica y endoscópica y 4 de los 12 pacientes (42%) que cumplieron el *endpoint* de remisión libre de esteroides permanecían en remisión⁴¹. En el seguimiento abierto de los pacientes incluidos en el estudio de Moayyedi *et al.*, 8 de los 9 pacientes que alcanzaron la remisión en la semana 7 se mantenían en remisión a las 52 semanas y cuatro de ellos decidieron suspender su medicación previa sin presentar brote de enfermedad (tres de estos pacientes recibiendo un TMF mensual como mantenimiento)³⁹. Además, se ha publicado recientemente un estudio randomizado en el que pacientes que habían alcanzado la remisión clínica con TMF se aleatorizaban bien para recibir un TMF vía colonoscopia cada ocho semanas durante 48 semanas o bien infusión de placebo. Se incluyeron 61 pacientes y, aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la remisión clínica a 48 semanas libre de esteroides (87,1% en el grupo TMF vs. 66,7% en el grupo placebo; $p = 0,0111$), sí se alcanzó la significación estadística en cuanto a remisión endoscópica (58,1% vs. 26,7%) y remisión histológica (45,2% vs. 16,7%)⁴⁷.

Eficacia del TMF en el tratamiento de la sobreinfección por *Clostridioides difficile* en pacientes con CU

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) tienen una prevalencia de infección por *Clostridioides difficile* (ICD) 2,5-8 veces superior a la población general con un riesgo de contraer el patógeno a lo largo de su vida del 10%. Además, los pacientes con EII presentan 4,5 veces más riesgo de recurrencia de la infección tras un adecuado tratamiento con antibióticos⁴⁸. El TMF se ha mostrado muy eficaz en el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridioides difficile* en población sin EII pero la evidencia en población con EII es de baja calidad metodológica basada en numerosas series de casos publicadas que incluyen pacientes con CU y EC. Todas ellas han sido evaluadas mediante una reciente revisión sistemática y metaanálisis que incluía nueve estudios de cohortes con un total de 346 pacientes con EII e ICD. La eficacia inicial tras un único procedimiento fue del 81% (IC 95% = 76%-85%) y la tasa de curación total del 89% (IC 95% = 83%-93%). No se observaron diferencias entre los pacientes con CU y EC y la tasa de recurrencia fue del 19 %⁴⁹. Por ello parece que el TMF es una terapia adecuada en el tratamiento de esta situación. Sin embargo, algunos estudios han puesto de manifiesto que el TMF puede incrementar el riesgo de brote de CU hasta en el 50% de los casos⁴⁸. Este aspecto no está del todo claro pero lo que sí parece evidente es que en aquellos pacientes con enfermedad activa y presencia de actividad endoscópica debemos realizar una vigilancia estrecha e intensificar el tratamiento precozmente, así como tener un protocolo claro para diferenciar si la sintomatología es secundaria a la enfermedad de base o a una recurrencia de la infección. Por ello, en este escenario la vía de aplicación del TMF ideal es la colonoscopia ya que nos permitirá evaluar la presencia y gravedad de la actividad endoscópica.

Eficacia del TMF en pouchitis

La pouchitis es una complicación relativamente frecuente con una incidencia entre el 7% y el 45% de los pacientes sometidos a proctocolectomía total con anastomosis ileoanal y construcción de reservorio. Aunque de etiología aún desconocida, se acepta el papel fundamental que ejerce la microbiota al haberse encontrado alteraciones como disbiosis y sobrecrecimiento bacteriano⁵⁰. Asimismo, el papel de los antibióticos y probióticos en su manejo refuerzan estas apreciaciones, por lo que existe un creciente interés en evaluar el papel que podría desempeñar el TMF⁵¹. Hasta el momento disponemos de escasos



datos provenientes de series de casos. En dos series que utilizaron un único TMF ningún paciente alcanzó la remisión clínica (0/19) y la respuesta clínica fue variable (25%-63%). En otra pequeña serie de cinco pacientes sometidos a varias sesiones, el 80% (4/5) alcanzó la remisión clínica y el paciente restante obtuvo respuesta clínica⁵¹⁻⁵². Recientemente se ha publicado otro estudio que incluía a 19 pacientes, de los cuales un 50% recibieron probióticos y un 36 % rifaximina antes del TMF. Los autores no observaron una mejoría significativa en el PDAI, ni en los *scores* endoscópicos ni histológicos aunque sí una mejoría significativa en el número de deposiciones y en la mejoría del dolor abdominal⁵³. Por tanto, con la evidencia disponible, debemos esperar aún a la aparición de ensayos clínicos randomizados para poder determinar el papel del TMF en el manejo de los pacientes con pouchitis.

El papel de la microbiota en la patogenia de la colitis ulcerosa está cada vez más definido, la presencia de un estado de disbiosis, aunque aún no está claro si es causa o efecto, parece jugar un rol importante en la evolución de la enfermedad, por lo que tratamientos encaminados a modificar la microbiota intestinal de los pacientes van a formar parte de nuestra estrategia terapéutica en un futuro cercano. La manipulación de la microbiota mediante TMF ha demostrado ser eficaz para el tratamiento de la CU activa e incluso la inducción de la remisión, así como para el tratamiento de la sobreinfección por *Clostridioides difficile*. Aun así, la ausencia de una metodología clara impide su uso actual en la práctica clínica, reservándose su uso al ámbito de la investigación. En el momento actual, las infusiones repetidas, la implantación del material trasplantado (y probablemente la administración por vía baja, por colonoscopia o por enema) se han mostrado como los principales determinantes para el éxito del procedimiento³⁴. En los próximos años deberemos responder a numerosas cuestiones para homogenizar el procedimiento y poder generalizar su uso en la práctica clínica: establecer la mejor vía de administración, la dosis y la frecuencia de las infusiones, el tipo de procesamiento de las heces, la elección del mejor donante o “pool” de donantes, determinar en qué tipo de pacientes y qué preparación previa (limpieza intestinal, antibióticos previos) es necesaria y, finalmente, valorar la pauta de mantenimiento.

CONCLUSIONES

Los avances en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos implicados en la CU nos van a llevar en un futuro muy próximo a una revolución en los esquemas terapéuticos y hacia una medicina personalizada donde podremos establecer qué tratamiento o combinación de tratamientos es mejor para cada paciente concreto. En este escenario disponer de tratamientos que actúan sobre diferentes dianas y con diferentes perfiles de seguridad es fundamental para poder adaptarnos a cada situación. Así, la aféresis puede ser una buena opción en pacientes frágiles, corticodependientes o para mejorar la respuesta a los fármacos biológicos por su excelente perfil de seguridad. El trasplante de microbiota tiene por delante un futuro prometedor dada la implicación de la microbiota en la fisiopatología de la enfermedad, y quizás podrá ser una de las piedras angulares de la estrategia terapéutica en el futuro, aunque por el momento su uso se restringe al área de la investigación y el tratamiento de la infección recurrente por *Clostridioides difficile*. Finalmente, ustekinumab acaba de ser aprobado para su uso en la CU moderada-grave pero en los próximos años se situará como uno de los fármacos biológicos de elección de primera o segunda línea dado su excelente perfil de seguridad y su rapidez de acción.

BIBLIOGRAFÍA

1. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al. Third European Evidence-based Consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohns Colitis*. 2017; 11 (6): 649-670.
2. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, et al. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017; 389: 1756-17070.
3. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, et al. ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in adults. *Am J Gastroenterol*. 2019; 114: 384-413.
4. Colombel JF, Narula N, Peyrin-Biroulet L. Management strategies to improve outcomes of patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2017; 152: 351-361.
5. Kayal M, Shah S. Ulcerative Colitis: Current and Emerging Treatment Strategies. *J Clin Med*. 2019; 9 (1): 94.
6. Cabriada JL, Rodríguez-Lago I. Granulocitoaféresis en 2017. Puesta al día. *Enferm Inflam Intest Dia*. 2017; 16 (2): 62-69.
7. García-García A, Rodríguez E, Aguilera L et al. Trasplante de microbiota fecal. *Gastroenterol Hepatol*. 2014; 38 (3): 123-134.

8. Allegretti JR, Mullish BH, Kelly C, Fischer M. The evolution of the use of faecal microbiota transplantation and emerging therapeutic indications. *Lancet* 2019; 394: 420-431.
9. Danese S, Fiorino G and Peyrin-Biroulet L. Positioning Therapies in Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 18 (6): 1280-1290.
10. Asociación Española de Gastroenterología [sede Web]. Madrid: Asociación Española de Gastroenterología; 2018 [acceso el 21 de julio de 2020]. De Balaguer F, Bujanda L. Uso racional de la granulocitomonoféresis en la enfermedad inflamatoria intestinal [39 páginas]. Disponible en: <https://www.aegastro.es/publicaciones/publicaciones-aeg/protocolos-asistenciasles-prodiggest/uso-racional-de-la-granulocitomonoferesis-en-la-enfermedad-inflamatoria-intestinal>.
11. Domènech E, Panés J, Hinojosa J, Annese V, Magro F, Sturniolo GC, *et al*. Addition of Granulocyte/Monocyte Apheresis to Oral Prednisone for Steroid-dependent Ulcerative Colitis: A Randomized Multicentre Clinical Trial [la corrección publicada aparece en *J Crohns Colitis*. 2019; 13 (6): 814]. *J Crohns Colitis*. 2018; 12 (6): 687-694.
12. Dignass A, Akbar A, Baumgart DC, Bommelaer G, Bouguen G, Cadot G, *et al*. Granulocyte/monocyte adsorptive apheresis for the treatment of therapy-refractory chronic active ulcerative colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*. 2018; 53 (4): 442-448.
13. Cabriada JL, Domènech E, Ibargoyen N, Hernández V, Clofent J, Ginard D *et al*. Leukocytapheresis for steroid-dependent ulcerative colitis in clinical practice: results of a nationwide Spanish registry. *J Gastroenterol*. 2012; 47 (4): 359-365.
14. Rodríguez-Lago I, Sempere L, Gutiérrez A, Núñez A, Carnerero EL, Hinojosa E, *et al*. Granulocyte-monocyte apheresis: an alternative combination therapy after loss of response to anti-TNF agents in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2019; 54 (4): 459-464.
15. Rodríguez-Lago I, Benítez JM, Sempere L, Sáez-González E, Barreiro-de Acosta, O de Zárate J, *et al*. The combination of granulocyte-monocyte apheresis and vedolizumab: A new treatment option for ulcerative colitis? *J Clin Apher*. 2019; 34 (6): 680-685.
16. Tanida S, Ozeki K, Mizoshita T, Kitagawa, M, Ozeki T, Tanaka M, *et al*. Combination Therapy With Tofacitinib Plus Intensive Granulocyte and Monocyte Adsorptive Apheresis as Induction Therapy for Refractory Ulcerative Colitis. *J Clin Med Res*. 2020; 12 (1): 36-40.
17. Shimoyama T, Yamamoto T, Umegae S, Matsumoto K. Faecal calprotectin level for assessing endoscopic activity and predicting future clinical course in patients with moderately active ulcerative colitis undergoing granulomonocytapheresis: a prospective cohort study. *BMC Gastroenterol*. 2018; 18 (1): 120.
18. Kobayashi T, Matsuoka K, Yokoyama Y, Nakamura T, Ino T, Numata T, *et al*. A multicenter, retrospective, observational study of the clinical outcomes and risk factors for relapse of ulcerative colitis at 1 year after leukocytapheresis. *J Gastroenterol*. 2018; 53 (3): 387-396.

19. Yamamoto T, Iida T, Ikeya K, Kato M, Matsuura A, Tamura S, *et al.* A multicenter retrospective study aiming to identify patients who respond well to adsorptive granulomonocytapheresis in moderately to severely active ulcerative colitis [la corrección publicada aparece en *Clin Transl Gastroenterol.* 2018; 9 (10): 192] [la corrección publicada aparece en *Clin Transl Gastroenterol.* 2018; 9 (11): 205]. *Clin Transl Gastroenterol.* 2018; 9 (7): 170.
20. Rodríguez-Lago I, Benítez JM, García-Sánchez V, Gutiérrez A, Sempere L, Ginard D *et al.* Granulocyte and monocyte apheresis in inflammatory bowel disease: The patients' point of view. *Gastroenterol Hepatol.* 2018; 41 (7): 423-431.
21. Allocca M, Furfaro F, Fiorino G, Gilardi D, D'Alessio S and Danese S. Can IL-23 be a good target for ulcerative colitis? *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018; 32-33: 95-102.
22. Sands BE, Sandborn WJ, Panaccione R, O'Brien CD, Zhang H, Johanss J, *et al.* Ustekinumab as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 2019; 381 (13): 1201-1214.
23. Adedokun OJ, Xu Z, Marano C, O'Brien C, Szapary P, Zhang H, *et al.* Ustekinumab Pharmacokinetics and Exposure Response in a Phase 3 Randomized Trial of Patients With Ulcerative Colitis [publicado online antes de imprimir, 2019 Dec 7]. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; S1542-3565(19)31403-X.
24. Panaccione R, Sandborn WJ, Sands BE, Marano C, O'Brien CD, Zhang H, *et al.* Efficacy of ustekinumab for Ulcerative Colitis through 2 Years: Results of the UNIFI maintenance study and long-term extension. Presentación oral en: 15th Congress of ECCO; 2020 Feb 12-15; Viena, Austria.
25. Sands BE, Abreu MT, Leong RWL, Marano C, O'Brien CD, Zhang H, *et al.* Efficacy and safety of long term treatment with ustekinumab in moderate-severe ulcerative colitis patients with delayed response to ustekinumab induction: Results from UNIFI 2-year long-term extension. Póster presentado en: 15th Congress of ECCO; 2020 Feb 12-15; Viena, Austria.
26. Li K, Yang F, Hayden K, Strawn D, Wadman E, Bhagat S, *et al.* Clinical and molecular characterization of patients with durable response to ustekinumab induction therapy: Results from the UNIFI phase 3 studies in moderate-to-severe Ulcerative Colitis. Presentación oral en: 15th Congress of ECCO; 2020 Feb 12-15; Viena, Austria.
27. Sands BE, Abreu MT, Marano C, Baker T, O'Brien CD, Zhang H, *et al.* Early improvement after intravenous ustekinumab induction in patients with ulcerative colitis: Results from the UNIFI induction trial. *United European Gastroenterol J.* 2019; 7 (8): 623-624.
28. Singh S, Allegretti JR, Mehmood, Siddique SM and Terdiman JP. AGA Technical Review on the Management of Moderate to Severe Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* 2020; 158 (5): 1465-1496.
29. Welty M, Mesana L, Padhiar A, Naessens D, Diels J, Sanden S, *et al.* Efficacy of ustekinumab vs. advanced therapies for the treatment of moderately to severely active

- ulcerative colitis: a systematic review and network meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2020; 36 (4): 595-606.
30. Chaparro M, Garre A, Iborra M, Barreiro-de Acosta M, Casanova MJ, De Castro L, *et al.* Effectiveness and safety of ustekinumab in ulcerative colitis: real world evidence from Eneida Registry. Póster presentado en: 15th Congress of ECCO; 2020 Feb 12-15; Viena, Austria.
 31. Amiot A, Filippi J, Abitbol V, Cadiot G, Laharie D, Serrero M, *et al.* Effectiveness and safety of ustekinumab induction therapy for 103 patients with ulcerative colitis: a GETAID multicentre real-world cohort study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 00: 1-8.
 32. Fahmy M, Ramamoorthy S, Hata T, Sandborn WJ. Ustekinumab for peristomal pyoderma gangrenosum. *Am J Gastroenterol.* 2012; 107: 794-5.
 33. Ollech JE, Rubin DT, Glick L, Weissshof R, Jurdi KE, Israel A, *et al.* Ustekinumab Is Effective for the Treatment of Chronic Antibiotic- Refractory Pouchitis. *Dig Dis Sci.* 2019; 64 (12): 3596-3601.
 34. Lopetuso LR, Ianaro G, Allegretti JR, *et al.* Fecal transplantation for ulcerative colitis: current evidence and future applications. *Expert Opin Biol Ther.* 2020; 20 (4): 343-351.
 35. Guo XY, Liu XJ, Hao JY. Gut microbiota in ulcerative colitis: insights on pathogenesis and treatment. *J Dig Dis.* 2020; 21 (3): 147-159.
 36. Ianaro G, Maida M, Burisch J, *et al.* Efficacy of different faecal microbiota transplantation protocols for *Clostridium difficile* infection: A systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2018; 6 (8): 1232-1244.
 37. Bennet JD, Brinkman M. Treatment of ulcerative colitis by implantation of normal colonic flora. *Lancet.* 1989; 1: 164.
 38. Rossen NG, Fuentes S, van der Spek MJ, *et al.* Findings from a randomized controlled trial of fecal transplantation for patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2015; 149 (1): 110-118.e4.
 39. Moayyedi P, Surette MG, Kim PT, *et al.* Fecal microbiota transplantation induces remission in patients with active ulcerative colitis in a randomized controlled trial. *Gastroenterology.* 2015; 149 (1): 102-109.e6.
 40. Paramsothy S, Kamm MA, Kaakoush NO, *et al.* Multidonor intensive faecal microbiota transplantation for active ulcerative colitis: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2017; 389 (10075): 1218-1228.
 41. Costello SP, Hughes PA, Waters O, *et al.* Effect of fecal microbiota transplantation on 8-week remission in patients with ulcerative colitis. A randomized clinical trial. *JAMA.* 2019; 321 (2): 156-164.
 42. Fuentes S, Rossen NG, van der Spek MJ, *et al.* Microbial shifts and signatures of long-term remission in ulcerative colitis after faecal microbiota transplantation. *ISME J.* 2017; 11 (8): 1877-1889.

43. Paramsothy S, Nielsen S, Kamm MA, *et al.* Specific Bacteria and Metabolites Associated With Response to Fecal Microbiota Transplantation in Patients With Ulcerative Colitis. *Gastroenterology*. 2019; 156 (5): 1440-1454.
44. Narula N, Kassam Z, Yuan Y, *et al.* Systematic Review and Meta-analysis: Fecal Microbiota Transplantation for Treatment of Active Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23 (10): 1702-17009.
45. Costello SP, Soo W, Bryant RV, *et al.* Systematic review with meta-analysis: faecal microbiota transplantation for the induction of remission for active ulcerative colitis. *Alimet Pharmacol Ther*. 2017;46:213-224.
46. Paramsothy S, Paramsothy R, Rubin DT, *et al.* Faecal microbiota transplantation for inflammatory bowel disease: A systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis*. 2017; 11 (10): 1180-1199.
47. Sood A, Mahajan R, Singh A, *et al.* Role of fecal microbiota transplantation for maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a pilot study. *J Crohns Colitis*. 2019; 13: 1311-1317.
48. Allegretti J, Eysenbach LM, El-Nachef N, *et al.* The Current Landscape and Lessons from Fecal Microbiota Transplantation for Inflammatory Bowel Disease: Past, Present, and Future. *Inflamm Bowel Dis*. 2017; 23 (10): 1710-1717.
49. Chen T, Zhou Q, Zhang D, *et al.* Effect of Faecal Microbiota Transplantation for Treatment of *Clostridium difficile* Infection in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *J Crohns Colitis*. 2018; 12 (6): 710-717.
50. Barreiro-de Acosta M, Gutiérrez A, Rodríguez-Lago I, *et al.* Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU) sobre la reservoritis en la colitis ulcerosa. Parte 1: Epidemiología, diagnóstico y pronóstico. *Gastroentrol Hepatol*. 2019; 42 (9): 568-578.
51. Castaño-Rodríguez N, Paramsothy S, Kaakoush NO. Promise of fecal microbiota transplantation therapy in pouchitis. *Dig Dis Sci*. 2020; 65: 1107-1110.
52. Levy AN, Allegretti JR. Insights into the role of fecal microbiota transplantation for the treatment of inflammatory bowel disease. *Therap Adv Gastroenterol*. 2019; 12: 1756284819836893.
53. Selvig D, Piceno Y, Terdiman J, *et al.* Fecal microbiota transplantation in pouchitis: clinical, endoscopic, histologic and microbiota results from a pilot study. *Dig Dis Sci*. 2020; 65 (4): 1099-1106.

CAPÍTULO 6

Brote agudo grave de colitis ulcerosa. Estrategias de optimización



AUTORES:

Ana Echarri Piudo

Gema Molina Arriero

*Servicio de Aparato Digestivo. Unidad EICI.
Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol*

RESUMEN

El manejo del brote agudo grave de colitis ulcerosa sigue siendo una emergencia médica que requiere hospitalización y el compromiso de un equipo multidisciplinario médico-quirúrgico. El brote agudo grave de colitis ulcerosa está asociado con una elevada morbilidad, siendo necesario un manejo terapéutico precoz.

A día de hoy, el tratamiento con corticoides intravenosos es la terapia de inicio. Sin embargo, hasta un 30% de los pacientes puede no presentar respuesta y requerir, por ello, otra alternativa terapéutica o incluso cirugía, lo que debería ser evaluado al día 3 del inicio de corticoides. La decisión sobre el cambio de tratamiento debe ser evaluada al día 3 del inicio de los corticoides. La capacidad de tomar decisiones en este periodo es vital para asegurar una respuesta óptima, si bien la estratificación del riesgo y el uso de índices predictivos han permitido reducir la morbilidad asociada a esta condición.

Tanto la ciclosporina como el infliximab constituyen una alternativa eficaz para el control del brote y reducir la posibilidad de una colectomía. En los últimos años, especialmente en pacientes con fallo a anti-TNF, estamos asistiendo a diferentes opciones de tratamiento, mediante combinaciones de fármacos o la utilización de nuevas moléculas, así como a la optimización de las terapias ya existentes, aunque por el momento la evidencia disponible es limitada.

En este capítulo se hace una revisión sobre su abordaje clínico y terapéutico, desde su manejo más general hasta las alternativas terapéuticas de más reciente aparición.

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) es una patología inflamatoria que afecta a la mucosa colónica desde el recto, extendiéndose habitualmente en sentido proximal hasta el ciego. Tiene un curso crónico con brotes o exacerbaciones. En la mayoría de los pacientes, la evolución cursa en forma de brotes leves o moderados, pero un 20%-30% de los casos, pueden desarrollar un brote agudo grave con necesidad de hospitalización.

La morbilidad asociada al brote agudo grave es considerable; hasta un 30%-40% de los pacientes tienen riesgo de colectomía después de uno o más brotes, llegando a un 10%-20% en un primer ingreso, con cifras de mortalidad posquirúrgica del 1% al 5%, siendo fundamental el manejo por parte de un equipo médico-quirúrgico con experiencia en enfermedad inflamatoria intestinal (EII).



El tratamiento de elección del brote agudo grave de CU son los corticoides intravenosos. Es fundamental adoptar una actitud activa precoz de evaluación de respuesta, con opción a una segunda línea terapéutica, ya que una decisión tardía aumenta el riesgo de colectomía.

En los últimos años, el manejo del brote agudo grave de colitis ulcerosa está evolucionando, gracias a la aparición de nuevas moléculas y a las posibilidades de optimización y combinación de fármacos. Todo ello pretende quedar reflejado en este capítulo.

Definición de brote grave

El brote agudo grave de colitis ulcerosa (CU) es una emergencia médica que requiere ingreso hospitalario para una monitorización estrecha y manejo intensivo y multidisciplinar, a través de un equipo de gastroenterólogos y cirujanos.

El índice de Truelove-Witts es el más empleado y recomendado en la práctica clínica para definir colitis grave (tabla 6.1). La presencia de más de seis deposiciones al día con sangre y al menos un signo de toxicidad sistémica, que incluya frecuencia cardíaca > 90 latidos/minuto, temperatura > 37,8 °C, hemoglobina < 10,5 g/dl y/o velocidad de sedimentación glomerular (VSG) > 30 mm/hora son criterios indicadores de brote severo.

TABLA 6.1. Índice de Truelove-Witts original		
Variable	Actividad leve	Actividad grave
Número de deposiciones	< 4	> 6
Sangre en las deposiciones	Intermitente	Frecuente
Temperatura (° C)*	Afebril	> 37,8
Frecuencia cardíaca (lat./min)	Normal	> 90
Hemoglobina (g/l)	Normal	< 75% del valor normal
VSG (mm/1ª hora)	< 30	> 30

Brote leve: Todas las variables se encuentran en la categoría "actividad leve".

Brote grave: Todas las variables se encuentran en "actividad grave".

Brote moderado: Variable en ambas categorías.

*En el momento de la exploración o en al menos, 2 de los últimos 4 días.

Fuente de Truelove and Witts¹.

Otros índices de actividad incluyen el índice de Mayo, que contiene parámetros clínicos y endoscópicos, y la clasificación de Montreal. Hasta un 10%-20% de los pacientes ingresados requerirán colectomía tras un primer brote agudo grave, de ahí la importancia de una valoración y un manejo terapéutico precoz.

Manejo inicial del brote grave

En todos los pacientes, al ingreso, se deben realizar todos los procedimientos diagnósticos necesarios, tanto analíticos como endoscópicos, para descartar infecciones y asegurar el uso adecuado de posibles fármacos inmunosupresores. Todo esto implica, una analítica completa que incluya hemograma y bioquímica con electrolitos, magnesio, colesterol, función renal y hepática y parámetros inflamatorios (Proteína C reactiva [PCR] y VSG). Se deben realizar coprocultivos con toxina de *Clostridium difficile* para descartar causa infecciosa o infección sobreañadida. Es fundamental la realización de una radiografía simple de abdomen para excluir megacolon tóxico y ayudarnos a conocer su extensión. Por otro lado, y dada la necesidad de un tratamiento intensivo con corticoides e inmunosupresores (biológicos, anticalcineurínicos o tiopurinas), el estudio con TPMT, mantoux, quantiFERON®-TB, radiografía de tórax y serología se hace necesario para que su uso sea más seguro.

La rectosigmoidoscopia al ingreso, con escasa insuflación de aire, es fundamental para confirmar el diagnóstico, conocer la gravedad de las lesiones y tomar biopsias que excluyan, fundamentalmente, sobreinfección por citomegalovirus (CMV), como causa de corticorrefractariedad. En la figura 6.1 se resumen los puntos clave en el manejo inicial del brote grave.

Tratamiento médico

1. Manejo general

A pesar de que el tratamiento inicial del brote grave son los corticoides intravenosos (salvo contraindicación), es esencial tener en cuenta otros aspectos de manejo médico, también fundamentales, entre los que se encuentran los siguientes:

- Reposición hidroelectrolítica para prevenir la deshidratación, haciendo especial hincapié en la corrección de hipopotasemia e hipomagnesemia.
- Aporte nutricional adecuado, sobreponiendo la nutrición enteral, preferiblemente oral (con dieta normal y suplementos), a la parenteral, por un menor riesgo de complicaciones.

**FIGURA 6.1. Manejo del brote grave al ingreso. Puntos clave**

Actitud clínica	Observaciones
Análítica completa	Incluir: Hemograma, iones, magnesio, colesterol, pruebas de función renal y hepática, PCR y VSG.
Coprocultivos	Al menos tres, incluyendo toxina <i>Clostridium Difficile</i>
Radiografía simple abdomen	Descartar megacolon tóxico. Orienta a extensión
Estudio prebiológico	Incluir: – Radiografía de tórax. – TPMT (si posible candidato a tiopurinas). – Descartar infecciones: tuberculosis (mantoux, quantiferon-TB), serologías (HBsAg, HBsAc, VHC, VIH, varicela, sarampión, rubeola, parotiditis, CMV, VEB).
Rectosigmoidoscopia	– Con escasa insuflación de aire. – Permite: Descartar infección por CMV (toma de biopsias) y conocer actividad endoscópica (UCEIS, Mayo).

- Corrección de la anemia con hierro intravenoso o transfusión de hemoderivados, con el objetivo de alcanzar un valor de hemoglobina entre 8-10 g/dl.
- Administración de heparina subcutánea a dosis profilácticas, para reducir el riesgo tromboembólico incrementado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, especialmente en brote.
- El tratamiento antibiótico de rutina no ha demostrado aportar ningún beneficio en el brote grave, por lo tanto, solo se utilizarán antibióticos en caso de confirmación o alta sospecha de infección sobreañadida.
- Evitar el uso de fármacos anticolinérgicos, antidiarreicos, antiinflamatorios no esteroideos y opioides que pueden precipitar el riesgo de dilatación colónica.
- El tratamiento tópico con corticoides o aminosalicilatos puede ser empleado, especialmente si hay clínica rectal.

2. Primera línea de tratamiento: corticoides intravenosos

El tratamiento de primera línea ante un brote agudo grave de CU son los corticoides intravenosos (a dosis estándar de metilprednisolona 60 mg/día o hidrocortisona 100 mg cada seis horas). Dosis superiores no han demostrado mayor

eficacia. Truelove and Witts apoyaron el uso de corticoides como primera línea de tratamiento médico en un ensayo clínico controlado con placebo, en el que encontraron tasas de remisión clínica del 41% frente al 16% ($p < 0,001$)¹. A este estudio le siguió otro en 1974, con 49 pacientes con colitis ulcerosa aguda grave tratados con corticoides endovenosos, en el que el 73 % alcanzó remisión completa al día 5 de tratamiento².

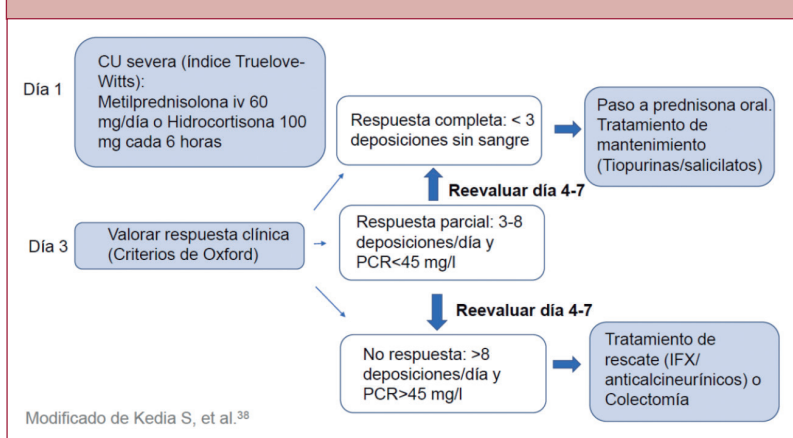
Una revisión sistemática de 32 estudios en 2007 reportó una tasa de respuesta a esteroides intravenosos en pacientes con colitis ulcerosa aguda grave del 67%³.

La evaluación de respuesta clínica debe realizarse entre el tercer y el quinto día de tratamiento con corticoides intravenosos (iv) en función del estado del paciente. La falta de respuesta clínica es indicativo de corticorrefractoriedad y de evaluación de inicio de un tratamiento médico de rescate (segunda línea) o colectomía (figura 6.2)..

Existen diferentes índices no validados, agrupados en criterios clínicos, biomarcadores y endoscópicos, que pueden ayudar a predecir pacientes con un mayor riesgo de colectomía (tabla 6.2). Uno de los índices más empleados son los criterios de Oxford, al día 3 de tratamiento con corticoides intravenosos, pacientes con más de ocho deposiciones al día, o entre tres-ocho deposiciones y PCR > 45 mg/l, tienen un riesgo de colectomía del 87 % durante el ingreso⁴. Varias publicaciones ponen en valor la endoscopia en el diagnóstico para predecir la necesidad de colectomía o de tratamiento de rescate, entre ellas un estudio británico con 89 pacientes relacionó el índice UCEIS con el riesgo de colectomía, estableciendo un UCEIS ≥ 7 como alto predictor de tratamiento de rescate o colectomía en 13/14 pacientes⁵. En otro estudio chino más reciente, con un mayor número de pacientes, el 80% de pacientes con UCEIS ≥ 7 al ingreso, requirió colectomía⁶.

TABLA 6.2. Predictores de fallo a corticoides intravenosos y necesidad de tratamiento de rescate o colectomía

Índices	
Oxford ⁴	Día 3 de corticoides iv: > 8 deposiciones al día o entre 3-8 deposiciones al día con PCR > 45 mg/l.
Lindgren ³⁵	Día 3 de corticoides iv: PCR (mg/l) $\times 0,14$ el número de deposiciones.
Ho ³⁶	Día 3 de corticoides iv: Número de deposiciones, dilatación colónica, albúmina.
Seo ³⁷	Número de deposiciones, sangre, deposiciones nocturnas, dolor abdominal.
Corte ⁵	UCEIS ≥ 7

FIGURA 6.2. Algoritmo de manejo en el brote grave

El algoritmo de manejo médico ante un brote grave corticorrefractario queda reflejado en la figura 6.2.

3. Segunda línea de tratamiento: tratamiento de rescate en pacientes corticorrefractarios

Existen opciones médicas o quirúrgicas de tratamiento de rescate en pacientes con CU aguda grave corticorrefractaria, cuya elección dependerá de las características del paciente, de su estado clínico y de la presencia de complicaciones. La implicación en esta decisión del paciente y de su familia es fundamental. En cualquier caso, el manejo médico es el más recomendable, teniendo que decidir por su rapidez de acción entre fármacos anticalcineurínicos (ciclosporina y ocasionalmente tacrolimus) o infliximab.

3.1. Ciclosporina

Dos ensayos clínicos han demostrado la eficacia de la ciclosporina intravenosa en el brote grave de colitis ulcerosa. El primero, publicado por Lichtiger *et al.*⁷ en 1994, comparaba ciclosporina intravenosa (4 mg/kg/día) con placebo; el 82% (9/11) de los pacientes tratados con ciclosporina respondieron frente a ninguno de los nueve pacientes tratados con placebo. De los nueve pacientes tratados con placebo, cinco pasaron a recibir ciclosporina, con respuesta en todos ellos.

La dosis de ciclosporina en el tratamiento del brote agudo grave se establece en 2 mg/kg/día tras los resultados del estudio comparativo de dosis en el que 73 pacientes fueron aleatorizados para recibir dosis intravenosas de 2 mg/kg/día o 4 mg/kg/día⁸, las tasas de respuesta clínica fueron similares en ambos grupos (82% vs. 83%, respectivamente). A los 14 días, la tasa de colectomía fue del 8,6% y 13,1% con 2 y 4 mg/kg/día, respectivamente.

La ciclosporina, además, podría plantearse como alternativa a los corticoides intravenosos en pacientes seleccionados (osteoporosis severa, diabetes mal controlada o trastornos psiquiátricos). D'Haens *et al.* publicó un estudio con 30 pacientes randomizados para recibir ciclosporina versus corticoides intravenosos en el brote grave de colitis ulcerosa en el que las tasas de respuesta al octavo día de tratamiento fueron del 64% con ciclosporina y 58% con esteroides.

A pesar de su rápido mecanismo de acción y de su eficacia, el uso de ciclosporina requiere de una monitorización estrecha por niveles y conlleva una alta tasa de efectos adversos, por lo que, en general, no se considera el fármaco de elección en la era de los biológicos. Los efectos adversos más frecuentes incluyen nefrotoxicidad, hipertensión arterial (HTA), infecciones, convulsiones (asociadas con bajos niveles de colesterol) y alteraciones hidroelectrolíticas. La ciclosporina no debería ser empleada con un valor de colesterol < 115 mg/dl o de magnesio < 1,4 mEq/l, así como en presencia de fracaso renal, HTA, epilepsia, infección o en personas mayores de 80 años de edad.

En pacientes respondedores a ciclosporina intravenosa, al séptimo día de tratamiento podría sustituirse por ciclosporina vía oral (4 mg/kg/día cada 12 horas), monitorizando niveles de forma regular, en rango de 150-250 ng/ml; debe asociarse azatioprina como tratamiento de mantenimiento. La ciclosporina debería suspenderse a los tres meses de su introducción.

3.2. Tacrolimus

Al igual que la ciclosporina, se trata de un fármaco anticalcineurínico con igual mecanismo de acción y de administración oral.

Un ensayo clínico en el que se comparaba el uso de tacrolimus versus placebo en 62 pacientes con CU corticorretractaria, mostró una tasa de respuesta del 50% frente al 13% con placebo⁹.

Komaki *et al.* publicó recientemente un metaanálisis de dos ensayos clínicos y 23 estudios observacionales¹⁰, comparando tacrolimus con placebo como terapia de



rescate. La respuesta clínica a las dos semanas de tratamiento fue significativamente mayor con tacrolimus (RR 4,61 [95% CI 2,09-10,17, $p = 0,00015$]). La tasa libre de colectomía al mes, a los tres meses, a los seis y a los doce meses fue de 0,86, 0,84, 0,78 y 0,69, respectivamente. En los ensayos clínicos, la tasa de efectos adversos fue mayor que en el grupo placebo.

Por lo tanto, tacrolimus puede ser considerado como una alternativa razonable a la ciclosporina. La elección entre uno u otro dependerá fundamentalmente de la experiencia del facultativo en su manejo.

3.3. Infliximab

Infliximab (IFX) es un anticuerpo monoclonal quimérico contra el factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF). Jarnerot *et al.*, en 2005, publicaron el primer ensayo clínico doble ciego comparando IFX frente a placebo en pacientes con CU aguda grave. De 45 pacientes, 24 fueron aleatorizados para recibir una dosis única de IFX (5 mg/kg). El 29% fue sometido a una colectomía a los tres meses de la dosis de tratamiento, frente al 67% de los aleatorizados en el grupo placebo ($p = 0,017$). En el seguimiento a largo plazo (tres años), el 50% de los pacientes tratados con una dosis única de IFX fueron sometidos a colectomía, frente al 76% del grupo placebo ($p = 0,012$). Este régimen de dosis, sin embargo, no es el empleado actualmente en la práctica clínica.

La dosis establecida actualmente de IFX (inducción con 5 mg/kg a las 0, 2 y 6 semanas, y de mantenimiento cada ocho semanas) está basada en dos ensayos clínicos (ACT 1 y ACT 2), que demostraron la eficacia de este fármaco frente al placebo en CU de moderada a severa¹².

3.3.1. OPTIMIZACIÓN DEL TRATAMIENTO CON INFlixIMAB. DOSIS DE INDUCCIÓN

En el manejo del brote agudo grave de CU en la práctica clínica, se utilizan con mucha frecuencia pautas de inducción de infliximab con dosis mayores a las habituales o en pautas aceleradas (adelantando dosis). En 2019 se publican los resultados de una encuesta española sobre el manejo en la práctica clínica del brote agudo grave de CU. Infliximab es el tratamiento de rescate más utilizado, con dosis mayores de inducción (55%) o en diferentes pautas de aceleración (73%)¹³.

En el brote agudo grave de CU se observa un aclaramiento acelerado de infliximab, secundario a la elevada carga inflamatoria, hipoalbuminemia y a las pérdidas fecales

de anti-TNF entre otros factores, originando situaciones con baja concentración sérica de fármaco en fase de elevada actividad¹⁴. El aumento del aclaramiento conlleva peor evolución clínica y mayor necesidad de colectomía. Pacientes con aclaramiento elevado de IFX presentan fallo primario con frecuencia, sugiriéndose en estos casos la elección de opciones de tratamiento de rescate diferentes a infliximab¹⁵.

Varias series retrospectivas describen una disminución en las cifras de colectomía con la utilización de IFX en pautas de inducción intensificada. Gibson *et al.*¹⁶ utilizan una pauta acelerada con tres dosis de IFX en una media de 24 días, con cifras de colectomía a los tres meses del 6,7% (frente al 40% con pautas convencional), si bien a largo plazo desaparecen las diferencias entre ambos grupos.

Govani y *et al.*, de la Universidad de Michigan, publican sus resultados en 17 pacientes con alta carga inflamatoria tratados con una dosis “extra” de IFX en el día 3 con disminución significativa de necesidad de colectomía. Este grupo sigue un protocolo con dosis inicial doble (10 mg/kg) en casos de aclaramiento acelerado (PCR/albúmina > 1) y una dosis “extra” al tercer día si no hay normalización de PCR. No se demuestran diferencias significativas en las cifras de colectomía cuando se compara con el grupo de dosis “estándar” a pesar del presumible mayor riesgo en el paciente de mayor carga inflamatoria¹⁷. Se ha sugerido que la pauta de intensificación beneficia a casi un 50% de los brotes agudos graves, disminuyendo la necesidad de colectomía¹⁸. Recientemente se han publicado los resultados de una revisión sistemática y metaanálisis, sin poder demostrarse la superioridad de pautas intensificadas sobre la pauta estándar, concluyendo en la necesidad de ensayos clínicos prospectivos que aclaren este punto¹⁹.

Dada la ausencia de evidencia científica no existen recomendaciones claras por parte de las diferentes sociedades; la Asociación Americana de Gastroenterología (AGA)²⁰ no hace recomendaciones sobre estas pautas intensificadas, postura muy similar a la referida en el último consenso ECCO²¹. La recién publicada guía británica, en cambio, contempla la pauta acelerada en su algoritmo de tratamiento, con una dosis “extra” precoz especialmente ante hipoalbuminemia²². GETECCU, en su recién publicada guía, recomienda la dosis estándar de IFX, comentando la posibilidad de mayor eficacia de pautas aceleradas a pesar de la ausencia de ensayos controlados.²³

En la práctica clínica, en cambio, se individualiza y adaptan dosis e intervalos en función de aspectos como la determinación de niveles, respuesta, albúmina o PCR.

En breve, el ensayo clínico en curso PREDICT-UC comparando tres pautas de inducción (inducción doble dosis, pauta acelerada e inducción estándar) probablemente clarifique este aspecto (Clinicaltrials.gov NCT02770040).



3.3.2. OPTIMIZACIÓN DE TRATAMIENTO CON INFlixIMAB. TRATAMIENTO COMBINADO

La recomendación en cuanto al uso del tratamiento combinado en este grupo de pacientes es clara. El tratamiento combinado con azatioprina se asocia a mayor eficacia, elevación de niveles de fármaco y disminución de la inmunogenicidad, incluso en pacientes con fallo previo a tiopurinas. Se recomienda el inicio del tratamiento combinado durante la propia hospitalización del paciente en brote agudo grave²⁰⁻²³.

3.4. Infliximab versus ciclosporina

Existen dos ensayos clínicos *head-to-head* entre IFX y ciclosporina (CYSIF y CONSTRUCT) como terapia de rescate tras un brote de CU grave corticorrefractario. Ambos demostraron eficacia similar.

El estudio CYSIF²⁴ incluye a 115 pacientes refractarios a corticoides intravenosos tras cinco días de tratamiento; 58 pacientes recibieron ciclosporina intravenosa (2 mg/kg/día durante una semana, seguido de ciclosporina oral) y 57 pacientes IFX (5 mg/kg los días 0, 14 y 42). No hubo diferencias significativas en eficacia, efectos adversos o tasas de colectomía.

Similares resultados fueron aportados por el estudio CONSTRUCT²⁵, con 270 pacientes aleatorizados para recibir IFX (5 mg/kg los días 0, 14 y 42) o ciclosporina (2 mg/kg/día la primera semana, seguido de ciclosporina oral durante 12 semanas), con iguales resultados de eficacia, efectos adversos y riesgo de colectomía.

A diferencia de ambos ensayos clínicos, una revisión sistemática de 13 estudios observacionales²⁶ relacionó IFX con mayores tasas de respuesta clínica y menor riesgo de colectomía a los 12 meses, en comparación con ciclosporina.

Hasta fecha reciente, para elegir entre ciclosporina o IFX como tratamiento de rescate, se tenía en cuenta la respuesta previa a azatioprina, de tal forma que si el paciente ya estaba recibiendo tiopurinas, IFX se constituía como mejor opción para la inducción y el mantenimiento de la remisión, mientras que si el paciente era naïve a tiopurinas, ambas alternativas (IFX o ciclosporina) eran igual de válidas.

En el panorama actual de disponibilidad de fármacos, el mantenimiento tras la inducción del brote grave con ciclosporina (o tacrolimus) podría realizarse con vedolizumab, ustekinumab o tofacitinib, por lo tanto, el fallo previo a tiopurinas ya no constituye un factor determinante en la decisión. La elección del fármaco dependerá de la experiencia del facultativo, la disponibilidad para la monitори-

zación de ciclosporina, o la existencia de contraindicaciones para uno u otro fármaco. Pacientes en tratamiento con infliximab (combinado o como monoterapia) que presenten un brote agudo grave en este contexto también podrían ser candidatos a esta nueva opción de tratamiento combinado.

3.5. Otras opciones terapéuticas de rescate

3.5.1. INHIBIDORES DE CALCINEURINA (CICLOSPORINA/TACROLIMUS) + VEDOLIZUMAB

Se han publicados los resultados de series retrospectivas con esta combinación de tratamiento en brote agudo grave de CU. El grupo francés publica sus resultados con 39 casos, 79% en brote agudo grave, la mayoría con fracaso a AZA y anti-TNF, que reciben ciclosporina como inducción y vedolizumab a la semana (95 %). Se describe una necesidad de colectomía al año del 36% (similar a las tasas descritas con ciclosporina o IFX), con respuesta clínica en un 64% y necesidad de intensificación de vedolizumab (a cada cuatro semanas) en un 67% de los casos²⁷.

Ollech *et al.*²⁸ presentan sus resultados retrospectivos con 71 pacientes, 76% en brote agudo grave refractario a corticoides, que en un 68 % realizan inducción con ciclosporina y en un 32% con tacrolimus. Tras objetivar respuesta, continúan con vedolizumab precisando intensificación en un 44%, con cifras de colectomía del 10% a los tres meses y del 37% al año, sin efectos secundarios asociados a la combinación.

El tratamiento combinado mediante inducción con inhibidores de la calcineurina (ciclosporina/tacrolimus) y mantenimiento con vedolizumab se constituye eficaz para el control del brote agudo grave de CU, y es especialmente adecuado en caso de fallo/contraindicación previa con anti-TNF y tiopurinas.

3.5.2. TOFACITINIB

Tofacitinib presenta un comienzo de acción rápido (tres días)²⁹ y puede tener un papel en pacientes con fallo previo/contraindicación con IFX o ciclosporina. Una de las ventajas del fármaco es su rápido aclaramiento (vida media corta) con eliminación rápida tras la suspensión del fármaco y una posible menor incidencia de efectos secundarios en caso de colectomía.

J. A. Berinstein *et al.*³⁰ publican la primera experiencia en brote agudo grave con buena respuesta, pero con dosis altas de inducción de 10 mg cada ocho horas.

Recientemente, P. Kotwani *et al.*³¹ presentan su experiencia con cuatro pacientes en brote agudo grave y fallo previo al menos con dos biológicos (todos ellos fallo



con IFX y vedolizumab) y refractariedad a corticoides. Utilizan dosis de inducción de 10 mg cada 12 horas con buena respuesta, precisando uno de ellos intensificación a 15 mg cada 12 horas.

Tofacitinib parece tener el mismo efecto en pacientes previamente expuestos o no a anti-TNF; la principal limitación es su posible riesgo tromboembólico ya aumentado en el contexto de estos pacientes, por lo que su utilización debe, al menos por el momento, valorarse de manera individualizada y dentro de un equipo multidisciplinar.

4. Tercera línea de tratamiento o terapia secuencial de rescate

En general, una segunda línea de tratamiento con IFX o ciclosporina, dados los riesgos asociados, relacionados muchas veces con el retraso de la cirugía, solo debería ser considerada en pacientes con una condición física en deterioro progresivo.

Una revisión sistemática de 10 estudios con 314 pacientes³², en la que se evaluó la eficacia de la terapia secuencial con IFX y ciclosporina o tacrolimus, demostró unas tasas de remisión a corto plazo de un 62,4% y un 38,9%, respectivamente. Las tasas de colectomía fueron del 28% a los tres meses y 42,3% al año. A pesar de estos resultados, el 23% de los pacientes tuvieron efectos adversos, con un 6,7% de infecciones graves y una mortalidad del 1%. La secuencia de IFX, seguida por inhibidores de la calcineurina o viceversa, se comporta de forma similar en eficacia e incidencia de efectos secundarios asociados, sin diferencias relacionadas con el orden del fármaco.

La terapia secuencial no es una estrategia recomendada por las guías europeas en base a la evidencia científica actual. Solo podría considerarse en centros especializados, seleccionando y discutiendo los casos dentro de un equipo multidisciplinar³³.

5. Indicaciones de cirugía

El manejo del brote grave de colitis ulcerosa debe realizarse en un equipo multidisciplinar en el que estén presentes gastroenterólogo, cirujano, nutricionista y enfermería especializada; es fundamental que el cirujano esté implicado en el manejo desde el inicio y participe en la secuencia de decisiones²⁰⁻²³.

Existe una serie de criterios predictivos de riesgo de colectomía⁴⁻⁶ (tabla 6.2), si bien es cierto que desde el manejo del brote grave con fármacos biológicos la incidencia de colectomía ha disminuido de manera llamativa.

En general, se recomienda colectomía en pacientes que no hayan presentado respuesta a los siete días de la instauración del tratamiento de rescate con ciclospo-

rina o infliximab. Hay que tener presente que el retraso de la cirugía en pacientes refractarios incrementa el riesgo de complicaciones y la mortalidad asociada³⁴.

Otra de las indicaciones de colectomía es la aparición de complicaciones: perforación, hemorragia grave que no se controla con tratamiento endoscópico y megacolon tóxico de más de 72 horas de duración.

Factores como una historia clínica sintomática prolongada o el diagnóstico previo de displasia, deben tenerse en cuenta a la hora de decidirse por la opción de colectomía o tratamiento médico³⁴. Las indicaciones de cirugía urgente en el brote grave de colitis ulcerosa queda reflejado en la tabla 6.3.

TABLA 6.3. Indicaciones de cirugía urgente

1. Colitis aguda grave	En ausencia de respuesta clínica tras 7 días de tratamiento médico (Criterios de Oxford).
2. Complicaciones secundarias:	
– Megacolon tóxico	Tras 72 horas de evolución sin respuesta a tratamiento médico intensivo.
– Perforación colónica	En el curso de un megacolon tóxico o incluso iatrogénica (colonoscopia).
– Hemorragia masiva	Con inestabilidad hemodinámica o no controlada a pesar de endoscopia.

CONCLUSIONES

El brote agudo grave de CU se puede considerar como una emergencia médica. El objetivo terapéutico aplicado pretende controlar la actividad inflamatoria y evitar la colectomía. Es necesario ser muy cuidadoso y tener presente en todo momento el balance riesgo/beneficio de tratamientos secuenciales que pueden incrementar el riesgo de complicaciones al retrasar la decisión quirúrgica.

Las decisiones deben manejarse dentro de un equipo multidisciplinar, con opciones terapéuticas rápidas en función de índices clínicos, analíticos o endoscópicos.

Infliximab destaca como la opción terapéutica más eficaz utilizada con mayor frecuencia en la práctica clínica, en combinación con tiopurinas, aunque es necesario aclarar indicaciones de pautas de aceleración/intensificación.

Nuevas opciones de tratamiento, como la combinación de vedolizumab con inhibidores de calcineurina o el tofacitinib, resultan prometedoras y pueden favorecer una estrategia de tratamiento personalizado en el manejo del brote agudo grave de CU.

BIBLIOGRAFÍA

1. Truelove SC, Witts LJ. Cortisone in ulcerative colitis: Final report on a therapeutic trial. *Br Med J*. 1955; 2: 1041-1048.
2. Truelove SC, Jewell DP. Intensive intravenous regimen for severe attacks of ulcerative colitis. *Lancet*. 1974; 1: 1067-1070.
3. Turner D, Walsh CM, Steinhart AH, *et al*. Response to corticosteroids in severe ulcerative colitis: a systematic review of the literature and a meta-regression. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007; 5: 103-10.
4. Travis SP, Farrant JM, Ricketts C, Nolan DJ, Mortensen NM, Kettlewell MG, Jewell DP. Predicting outcome in severe ulcerative colitis. *Gut*. 1996; 38: 905-910.
5. Corte C, Fernandez-Pelle N, Catuneanu AM, *et al*. Association between the ulcerative colitis endoscopic index of severity (UCEIS) and outcomes in acute severe ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015; 9: 376-81.
6. Tingbin X, Tenghui Z, Chao D, *et al*. Ulcerative Colitis Endoscopic Index of Severity (UCEIS) versus Mayo Endoscopic Score (MES) in guiding the need for colectomy in patients with acute severe colitis. *Gastroenterology Report*. 2018; 6: 38-44.
7. Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, *et al*. Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med*. 1994; 330: 1841-5.
8. Van Assche G, D'Haens G, Noman M, *et al*. Randomized, double-blind comparison of 4 mg/kg versus 2 mg/kg intravenous cyclosporine in severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2003; 125: 1025-31.
9. Ogata H, Matsui T, Nakamura M, *et al*. A randomised dose finding study of oral tacrolimus (FK506) therapy in refractory ulcerative colitis. *Gut*. 2006; 55: 1255-62.
10. Komaki Y, Komaki F, Ido A, Sakuraba A. Efficacy and safety of tacrolimus therapy for active ulcerative colitis; a systematic review and meta-analysis. *J Crohn's Colitis*. 2015; 10: 484-494.
11. Järnerot G, Hertervig E, Friis-Liby I, Blomquist L, Karlén P, Grännö C, *et al*. Infliximab as rescue therapy in severe to moderately severe ulcerative colitis: A randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology*. 2005; 128: 1805-1811.
12. Rutgeerts P, Sandborn WJ, Feagan BG, Reinisch W, Olson A, Johanns J, *et al*. Infliximab for induction and maintenance therapy in ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2005; 353: 2462-2476.
13. Rodríguez-Lago I, Ferreira-Iglesias R, Nos P y Gisbert JP. Manejo de la colitis ulcerosa aguda grave en España: resultados sobre una encuesta de práctica clínica. *Gastroenterol Hepatol*. 2019; 42 (2): 90-101.
14. Brandse JF, Mathôt RA, van der Kleij D, Rispen T, Ashruf Y, Jansen JM, *et al*. Pharmacokinetic features and presence of antidrug antibodies associate with response to infliximab induction therapy in patients with moderate to severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14: 251-258.

15. Battat R, Hemperly A, Truong S, Whitmire N, Boland BS, Dulai PS, *et al.* Baseline clearance of Infliximab is associated with requirement for colectomy in patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 26 (20): S1542-3565.
16. 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: 330-335. e1.
17. Govani SM, Berinstein JA, Waljee AK, Stidham RW, Higgins PDR, Hardiman KM. Use of accelerated induction strategy of infliximab for ulcerative colitis in hospitalized patients at a tertiary care center. *Dig Dis Sci.* (Epub ya disponible). <https://doi.org/10.1007/s10620-019-05957-0>.
18. Hindryckx P, Novak G, Vande Casteele N, Laukens D, Parker C, Shackelton LM *et al.* Review article: dose optimisation of infliximab for acute severe ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45 (5): 617-630.
19. Choy MC, Seah D, Faleck DM, Shah SC, Chao CY, An YK, *et al.* Systematic review and meta-analysis: optimal salvage therapy in acute severe ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2019; 25 (7): 1169-1186.
20. Feuerstein JD, Isaacs KL, Schneider Y, Siddique SM, Falck-Ytter Y, Singh S, *et al.* AGA clinical practice guidelines on the management of moderate to severe ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2020; 158: 1450-1461.
21. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, *et al.* Third European Evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. *J Crohns Colitis.* 2017; 769-784.
22. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith P, Limdi J, *et al.* British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2019; 68 (Suppl. 3): s1-s106.
23. Sicilia B, García-López S, González-Lama Y, Zabana Y, Hinojosa J, Gomollón F. Guía GETECCU 2020 para el tratamiento de la colitis ulcerosa. Elaborada con metodología GRADE. *Gastroenterol Hepatol.* 2020; 43 (Suppl. 1): 1-57.
24. Laharie D, Bourreille A, Branche J, Allez M, Bouhnik Y, Filippi J, *et al.* Ciclosporin versus infliximab in patients with severe ulcerative colitis refractory to intravenous steroids: A parallel, open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380: 1909-1915.
25. Williams JG, Alam MF, Alrubaiy L, *et al.* Infliximab versus ciclosporin for steroid resistant acute severe ulcerative colitis (CONSTRUCT): a mixed methods, open-label, pragmatic randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016; 1: 15-24.
26. Narula N, Marshall JK, Colombel JF, *et al.* Systematic review and meta-analysis: infliximab or cyclosporine as rescue therapy in patients with severe ulcerative colitis refractory to steroids. *Am J Gastroenterol.* 2016; 111: 477-91.

27. Pellet G, Stefanescu C, Carbonnel F, Peyrin-Biroulet L, Roblin X, Allimant C, *et al.* Efficacy and safety of induction therapy with calcineurin inhibitors in combination with vedolizumab in patients with refractory ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17: 494-501.
28. Ollech J, Dwadasi S, Rai V, Peleg N, Normatov I, Israel A, *et al.* Efficacy and safety of induction therapy with calcineurin inhibitors followed by vedolizumab maintenance in 71 patients with severe steroid-refractory ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020; 51 (6): 637-643.
29. Hanauer S, Panaccione R, Danese S, Cheifetz A, Reinisch W, Higgins PDR, *et al.* Tofacitinib induction therapy reduces symptoms within 3 days for patients with ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17: 139-147.
30. Berinstein JA, Steiner CA, Regal RE, Allen JJ, Kinnucan JAR, Stidham R *et al.* Efficacy of induction therapy with high-intensity tofacitinib in 4 patients with acute severe ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17: 988-990.
31. Kotwani P, Terdiman J, Lewin S. Tofacitinib for rescue therapy in acute severe ulcerative colitis: a real-world experience. *J Crohns Colitis.* 2020; 14: 1026-8.
32. Narula N, Fine M, Colombel JF, Marshall JK, Reinisch W. Systematic Review: Sequential Rescue Therapy in Severe Ulcerative Colitis: Do the Benefits Outweigh the Risks?. *Inflamm Bowel Dis.* 2015; 21: 1683-1694.
33. Harbord M, Eliakim R, Bettenworth D, Karmiris K, Katsanos K, Kopylov U, *et al.* Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 2: Current Management. *JCC.* 2017; 11 (7): 769-784.
34. Gisbert JP, Chaparro M. Acute severe ulcerative colitis: state of the art treatment. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018; 32-33: 59-69.
35. Lindgren SC, Flood LM, Kilander AF, *et al.* Early predictors of glucocorticosteroid treatment failure in severe and moderately severe attacks of ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998; 10: 831-6.
36. Ho GT, Mowat C, Goddard CJ, *et al.* Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004; 19: 1079-87.
37. Seo M, Okada M, Yao T, *et al.* Evaluation of the clinical course of acute attacks in patients with ulcerative colitis through the use of an activity index. *J Gastroenterol.* 2002; 37: 29-34.
38. Kedia S, Ahuja V, Tandon R. Management of acute severe ulcerative colitis. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014; 5 (4): 579-588.

CAPÍTULO 7

Endoscopia en colitis ulcerosa. Seguimiento de la displasia. Actualización de guías. Cromoendoscopia



AUTORES:

Vicent Hernández Ramírez

*Servicio de Aparato Digestivo. Xerencia Xestión Integrada de Vigo.
Grupo de Investigación en Patología Digestiva.
Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur (IIS Galicia Sur)*

Alberto Fernández Villaverde

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital POVISA. Vigo

RESUMEN

Los pacientes con colitis ulcerosa tienen un riesgo incrementado de cáncer colorrectal en relación con la población general. El principal factor etiopatogénico asociado es la inflamación crónica, que condiciona una serie de mecanismos moleculares que llevan a la aparición de displasia de forma más precoz y muchas veces multifocal o difusa. Todas las medidas farmacológicas dirigidas hacia el control de la inflamación tienen un impacto favorable en la reducción del riesgo de cáncer. La displasia en la colitis ulcerosa no suele asociarse a la aparición de pólipos adenomatosos, pero sí a lesiones visibles en la endoscopia. Además de la inflamación crónica existen factores de riesgo individuales relacionados con las características de la enfermedad (extensión, duración, colangitis esclerosante primaria) que nos permiten identificar a aquellos pacientes más vulnerables. El mejor control de la actividad de la enfermedad y el efecto preventivo de algunos fármacos reduce este riesgo. Pero son sobre todo los programas de vigilancia endoscópica, aplicando adecuados intervalos de seguimiento, tratando de localizar la displasia, complementados con técnicas como la cromoendoscopia y la resección de lesiones, los que mayor impacto tienen sobre la supervivencia de los pacientes.

INTRODUCCIÓN

La colitis ulcerosa (CU) es una enfermedad inflamatoria intestinal (EII) de etiología desconocida, de curso crónico y progresivo, originada en individuos genéticamente susceptibles, en los cuales se produce una alteración de la respuesta inmune a nivel intestinal frente a la microbiota intestinal habitual en unas condiciones ambientales propicias^{1,2}. Muchos de los factores implicados en esta compleja interacción son desconocidos, y no permiten el disponer hasta ahora ni de una prevención en su aparición ni de una cura definitiva, aunque los continuos avances y mejoras en el tratamiento de estos pacientes hacen que las tasas de mortalidad sean muy bajas. Sin embargo, el curso evolutivo de esta enfermedad es progresivo y con tendencia hacia el desarrollo de complicaciones, entre ellas el cáncer colorrectal (CCR). El diagnóstico de la CU suele realizarse a edades tempranas, por lo que la duración de la enfermedad y la posibilidad de exposición a todo tipo de factores ambientales de riesgo es elevada.

El impacto del CCR en la historia natural de la CU es muy significativo, con reducción de la expectativa de supervivencia y de la calidad de vida, aumentando

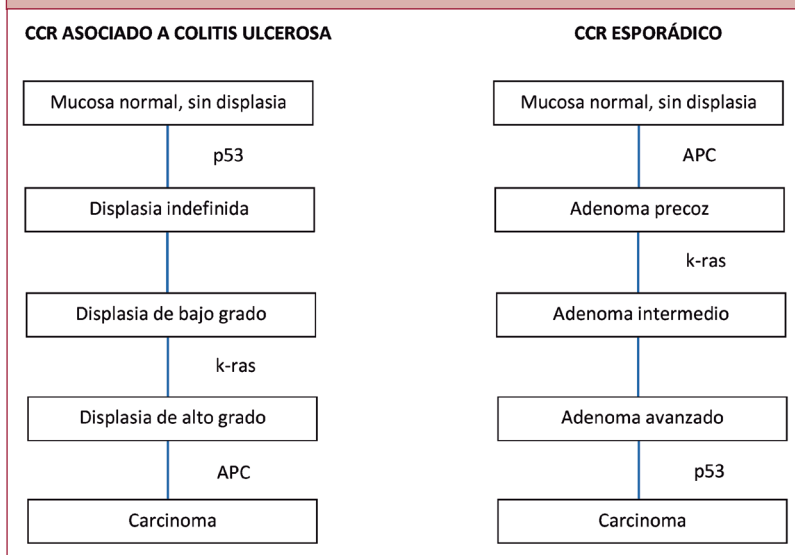


la tasa de colectomías, hospitalizaciones, complicaciones de todo tipo y por supuesto de los costes de la enfermedad.

La CU (al igual que el resto de las EI) presenta, aunque con diferencias geográficas, unas tasas de incidencia crecientes a nivel mundial, especialmente en los países en proceso de industrialización con valores actuales de incremento anual de hasta el 15 %. En los países occidentales y más desarrollados, los mayores aumentos de la incidencia se han producido en décadas anteriores y actualmente ésta parece presentar cierta tendencia a la estabilización. Globalmente, este aumento progresivo de la incidencia y la baja tasa de mortalidad de la CU llevan a unas tasas de prevalencia muy significativas, que llegan a alcanzar el 0,3% de la población en Estados Unidos o hasta el 0,5% en ciertas áreas del norte de Europa³. Todos estos factores, junto con el envejecimiento de la población de pacientes, hacen que la prevención del CCR sea fundamental, con la necesidad de disponer de protocolos de seguimiento endoscópico adaptados a las características individuales y la implantación de un adecuado manejo de las lesiones preneoplásicas. Si a estas estrategias se le añaden la posibilidad de realizar una prevención primaria farmacológica, su impacto en la calidad de vida, supervivencia y costes de la enfermedad es notable.

■ RIESGO DE CÁNCER COLORRECTAL ASOCIADO A LA COLITIS ULCEROSA

El CCR es el tercer tipo más frecuente de proceso neoplásico maligno y la cuarta causa de mortalidad relacionada con cáncer⁴; en la población general, la mayoría de estos son esporádicos. Como todos los cánceres, aunque su etiopatogenia es compleja con múltiples interacciones genéticas y ambientales, se han descrito diferentes factores de riesgo asociados, como consumo de alcohol, dieta rica en carnes rojas o pobre en verduras, la obesidad o el abuso del tabaco. Hay descritos también un grupo de síndromes genéticos que aumentan el riesgo de CCR como la poliposis adenomatosa familiar, el síndrome de Lynch, el síndrome de Peutz-Jeghers o la poliposis juvenil. Pero también es conocido que la inflamación crónica del tracto gastrointestinal es un factor de riesgo estrechamente asociado al desarrollo de CCR⁵, de manera que los pacientes con EI, y muy especialmente los pacientes con CU, tienen un riesgo claramente elevado de CCR, que aumenta su incidencia hasta en un 60% comparando con la población general⁶. Además, los pacientes con CCR asociado a la CU tienen mayores tasas de mortalidad que aquellos con CCR esporádico, con mayor tendencia a neoplasias multifocales o de mayor grado histológico⁷.

FIGURA 7.1. Vías de progresión de CCR esporádico y el asociado a la colitis ulcerosa

La relación entre la inflamación crónica y el desarrollo de tumores se hace especialmente patente en el CCR y se considera un factor de riesgo independiente relacionado con el desarrollo de cáncer en la EI⁸. Los mecanismos moleculares por el que los pacientes con EI desarrollan cáncer son similares a los conocidos en el CCR esporádico, siguiendo la secuencia de inflamación, aparición de displasia y posteriormente cáncer, pero con modificaciones fisiopatológicas que condicionan una mayor frecuencia y gravedad. La displasia en la EI aparece más frecuentemente sobre la mucosa de forma focal o difusa y es menos frecuente el desarrollo de pólipos adenomatosos con displasia (figura 7.1).

Fisiopatología

En la EI existe un aumento de la producción de citoquinas, que perpetúa esta situación de actividad inflamatoria y a la vez estimulan células madre carcinogénicas. Entre ellas, la TNF-alfa es una de las principales citoquinas proinflamatorias ligadas al desarrollo de cáncer y neoangiogénesis en la EI, mediante la activación de factores de transcripción como el NFkB⁹. Otras citoquinas con un papel muy



importante son IL-1 y de manera muy especial IL-6, que recluta y activa STAT3, un factor de transcripción oncogénica implicado en la proliferación celular, apoptosis y respuesta inmune¹⁰.

Están descritas modificaciones genéticas similares a las del CCR esporádico (inestabilidad de microsatélites o inestabilidad cromosómica) pero que en la EII aparecen de manera mucho más precoz y en mucosa incluso sin displasia^{11,12}. La pérdida de heterocigosidad del gen p53 descrita como clave en las fases iniciales de la cascada molecular en el desarrollo de CCR esporádico, se produce de manera mucho más precoz en los pacientes con EII; sin embargo, otras mutaciones descritas como K-ras o pérdida de función APC ocurren de forma más tardía¹³.

Diferentes polimorfismos del gen NOD2 se relacionan con el desarrollo de CCR y de EII, mediante la activación de los mediadores de la inflamación tipo Toll (Toll-like receptors, TLR); a su vez estos TLR también presentan polimorfismos que mediante la liberación de citoquinas perpetúan la respuesta inflamatoria y aumentan el riesgo de carcinogénesis¹⁴. Otros mecanismos implicados en el desarrollo de CCR, como la hipermetilación aberrante de los genes hMLH1 (asociado a la inestabilidad de microsatélites) y CDKN2A (asociado a proliferación celular aberrante), también se producen de manera más precoz en los pacientes con EII¹⁵. Además, el estrés oxidativo que se produce en la EII a consecuencia de un incremento de células inflamatorias, como macrófagos o neutrófilos, aumenta la producción de radicales libres y moléculas prooxidantes que pueden dañar el DNA celular a nivel de los genes reguladores del crecimiento e iniciar la secuencia neoplásica¹⁶.

El papel de la microbiota es clave en la fisiopatología de la EII y también está implicado en el desarrollo de carcinogénesis; los desbalances o la flora bacteriana anormal promueven la inflamación activando TLR, secretando toxinas, adhiriéndose o invadiendo la mucosa; en este último aspecto se han relacionado las proteínas de unión estrecha apical de manera muy específica con el desarrollo de CCR en la EII¹⁷.

Epidemiología

Los pacientes con CU se consideran de riesgo para el desarrollo de CCR. En uno de los primeros metaanálisis realizados con 54.478 individuos se calculaba que uno de cada 5 pacientes con CU desarrollarían cáncer¹⁸; sin embargo, este dato tan alarmante es una sobreestimación de riesgo, ya que este trabajo refleja el manejo de la enfermedad en la década de los años sesenta, setenta y ochenta, es retrospectivo y presenta numerosos sesgos de selección de los 116 estudios in-

cluidos para su análisis. Aplicando criterios de selección mucho más estrictos, un metaanálisis más reciente, que incluye ocho estudios con 10.385 pacientes¹⁹, reduce el riesgo acumulado de cáncer a 20 años al 1,1%-5,3% (1,6% en una media de seguimiento a 14 años). Estos datos fueron confirmados en un estudio de cohortes australiano con unos estrictos criterios de seguimiento, alcanzando una tasa de incidencia del 3% a 20 años²⁰. También disponemos de datos de un programa de seguimiento endoscópico, sobre 1.375 pacientes con CU, que presentaban una tasa de incidencia de 4,7/1.000 pacientes/año²¹, y que describían un descenso de la tasa de incidencia en las últimas cuatro décadas.

De forma opuesta, un gran estudio de cohortes poblacional danés, con más de 47.000 pacientes, no encontró un aumento de riesgo global de CCR asociado a la CU frente a la población general con un riesgo relativo de 1,07 (intervalo de confianza al 95 %: 0,95-1,21)²²; aunque lo más representativo de este trabajo es que sí identificó un grupo de pacientes con riesgo incrementado, que son aquellos diagnosticados en la infancia o adolescencia, con enfermedad de larga evolución o que presenten una colangitis esclerosante primaria (CEP) asociada.

El mayor metaanálisis realizado hasta ahora, que incluye 116 estudios desde 1956 hasta 2003 y más de 180.000 pacientes, calcula el riesgo de CCR en la CU con una tasa de incidencia de 1,21 por 1.000 pacientes-año basada en estudios poblacionales; esta tasa aumenta a 1,58 si se incluyen estudios no poblacionales²³. Además, se demuestra que las tasas de incidencia en la última década son claramente inferiores comparadas con las de la primera década (1,21 frente a 4,29). Esta disminución global del riesgo de CCR en relación con el apreciado en el pasado ha sido confirmada también en 2013²⁴ en otro metaanálisis que incluía a 259.266 pacientes/año de nueve estudios poblacionales.

El estudio de cohorte poblacional más reciente, desarrollado de manera conjunta en Suecia y Dinamarca con 96.000 pacientes con EII, también demuestra un aumento significativo de la incidencia de CCR en la CU frente a la población general (1,29 por 1.000 personas-año vs. 0,82 por 1.000 personas-año; cociente de riesgo –*hazard ratio*– 1,66, intervalo de confianza al 95% 1,57-1,76); además, este exceso de riesgo va disminuyendo sustancialmente en el tiempo²⁵.

De forma global se puede así confirmar que existe una asociación entre el CCR y la CU, con un incremento de riesgo 2,4 veces superior a la población general²⁶, lo que justifica la intensificación del tratamiento para controlar lo máximo posible la inflamación y la puesta en marcha de programas de cribado específico. En la tabla 7.1 se muestra un resumen de los principales estudios epidemiológicos sobre CCR en la CU.



TABLA 7.1. Riesgo de cáncer colorrectal en la colitis ulcerosa			
Autor/año	n	Tipo de estudio	Resultados
Eaden, 2001 ¹⁸	54.478	Metaanálisis	Riesgo acumulativo 10 años 2%, 20 años 8%, 30 años 18%
Jess, 2006 ²⁶	378	Cohorte poblacional	Riesgo acumulativo 10 años 2,50%, 20 años 2,20%, 30 años 1,6%
Jess, 2012 ¹⁹	10.385	Metaanálisis	1,1-5,3% riesgo acumulado a 20 años 1,6% con media de seguimiento 14 años
Lutgens, 2013 ²⁴	30.216	Metaanálisis	Riesgo acumulativo 10 años 1%, 20 años 2%, > 20 años 5%
Selinger, 2014 ²⁰	504	Cohorte poblacional	Riesgo acumulativo 10 años 1%, 20 años 3%, 30 años 7%
Castaño-Milla, 2014 ²³	181.923	Metaanálisis	Tasa de incidencia 10 años 0,91, 20 años 4,07, 30 años 4,55
Choi, 2015 ²¹	1.375	Prospectivo, endoscopias	Tasa incidencia 4,7/1.000 pacientes/año
Olen, 2020 ²⁵	9.647	Cohorte poblacional	Tasa incidencia 1,29/1.000 pacientes/año

■ FACTORES DE RIESGO INDIVIDUALES

La inflamación crónica es el principal mecanismo implicado en el aumento de riesgo de la displasia en los pacientes con CU, tanto en frecuencia como en precocidad y multifocalidad. Sin embargo, la displasia y el CCR no afectan de forma similar a todos los pacientes con CU; se han identificado una serie de factores de riesgo individuales que explican estas diferencias (tabla 7.2).

TABLA 7.2. Factores de riesgo individual asociados al desarrollo de displasia o cáncer colorrectal en la colitis ulcerosa	
Factores de riesgo	
• Mayor actividad inflamatoria.	• Colangitis esclerosante primaria.
• Colitis extensa.	• Historia familiar de cáncer colorrectal.
• Larga duración de la enfermedad.	• Presencia de pseudopólipos y estenosis.
• Edad joven al diagnóstico.	• Anastomosis ileorrectal.

Grado de actividad inflamatoria

El grado de actividad histológica se considera un factor de riesgo independiente para el desarrollo de CCR avanzado; una revisión sistemática publicada por Colman *et al.* en 2016, que incluye dos estudios de casos controles retrospectivos y dos estudios de cohortes, calcularon 3,5 veces más riesgo de CCR por cada punto de incremento de actividad histológica, incluso en ausencia de actividad endoscópica²⁷; sin embargo, la heterogenicidad de los estudios incluidos en este trabajo, especialmente en lo relacionado con los índices histológicos de actividad, impidió la realización de un metaanálisis por parte de los autores.

Una revisión más reciente sí que realiza un metaanálisis que incluye 1.443 pacientes con CU, y calcula una razón de probabilidad (OR) para el desarrollo de CCR de 3,5 (IC 95% 2,3-4,8) en caso de inflamación mucosa, y de 2,6 (IC 95 % 1,5-4,5) en caso de existir tan solo inflamación histológica²⁸.

La relación entre actividad inflamatoria y cáncer es tan estrecha que la simple presencia de marcadores serológicos elevados como la proteína C reactiva, o el descenso de albúmina, se relacionan de manera directa con el desarrollo de CCR²⁹.

Extensión de la enfermedad

La extensión de la enfermedad, definida según la clasificación de Montreal, también se relaciona de forma directa con el riesgo de cáncer. Análisis de datos prospectivos provenientes de la base poblacional de la cohorte francesa CESAME³⁰ calculan una tasa de incidencia para colitis extensa, definida como aquella que afecta a más del 50% del colon, de 7 (IC 95% 4,4-10,5), frente a la colitis no extensa.

Datos similares se obtienen del resultado del metaanálisis de Lutgens y cols. en 2013, identificando los pacientes con colitis extensa como un subgrupo de alto riesgo con una tasa de incidencia de 6,4 (IC 95 % 2,4-17,5)²⁴, al igual que el estudio cohorte poblacional más reciente, desarrollado de manera conjunta en Suecia y Dinamarca²⁵. El riesgo de displasia y cáncer en las colitis izquierdas es por tanto menor, y su aparición es más tardía (una década más tarde)¹⁸. En las proctitis no se ha descrito este incremento de riesgo³¹.

Duración de la enfermedad

Una mayor duración de la enfermedad se asocia a una mayor probabilidad de presentar actividad inflamatoria en algún momento, y por tanto de más riesgo



de displasia. Esta asociación ha sido puesta de manifiesto hace ya tres décadas³¹ con aumento del riesgo de cáncer de hasta el 30% a los 35 años del diagnóstico. Estudios más recientes siguen relacionando la duración de la CU con la aparición de displasia o cáncer, pero con un riesgo acumulativo más bajo, en torno al 5% a los 20 años, y generalmente constante a partir de 10 años de inicio de la enfermedad^{19,23,25,30}, lo que ha de tenerse en cuenta a la hora de decidir los intervalos de seguimiento endoscópico.

Edad al diagnóstico de colitis ulcerosa

La edad al diagnóstico de la CU por debajo de los 30 años presenta un aumento significativo del riesgo de CCR con tasas de incidencia de 7,2 (IC 95% 2,9-17,8) según datos obtenidos de un metaanálisis de estudios poblacionales realizado en 2013²⁴; otros autores sitúan el punto de corte para este aumento de riesgo en los 15 años³¹. Este aumento de riesgo se relaciona con una mayor duración de la enfermedad (y por tanto mayor probabilidad de actividad inflamatoria acumulada a lo largo de la vida) en estos pacientes teniendo en cuenta la baja mortalidad asociada a la CU, o a que el debut de la misma suele ser más agresivo en pacientes jóvenes. De la misma forma, un debut tardío de la enfermedad (por encima de los 60 años) no se relaciona con este riesgo.

Colangitis esclerosante primaria

La CEP es una enfermedad hepática colestática crónica de etiología no filiada³²; su principal característica es el desarrollo de estenosis irregulares de sistema ductal, secundarias a fenómenos fibróticos e inflamatorios del sistema biliar, que acaban condicionando cirrosis hepática y sus complicaciones. La mayoría (90%) de los pacientes con CEP tienen asociada una enfermedad inflamatoria intestinal (y la mayoría de ellos, 80%, colitis ulcerosa).

La CEP es el factor de riesgo de displasia y cáncer más consistentemente relacionado con la EI; con un incremento de riesgo absoluto de hasta el 30% frente a aquellos pacientes con EI sin CBP. Además, el cáncer en este subgrupo de pacientes presenta algunas características diferenciales, como su aparición más frecuente en el colon derecho; posiblemente relacionado con el papel fisiopatológico de los ácidos biliares en la oncogénesis.

Existen 16 estudios observacionales, incluidos en un metaanálisis³³ con un total de 1.022 CEP sobre un total de 13.379 pacientes con EI, con riesgo calculado como

OR de 3,24 (IC 95% 2,14-4,9) para displasia y cáncer, pero solo para la colitis ulcerosa y no para la enfermedad de Crohn.

Como la evolución de la CEP es el desarrollo de cirrosis, una vez que aparecen las complicaciones evolutivas de la misma, en muchos casos la única opción curativa es la posibilidad de un trasplante de hígado. Sin embargo, el trasplante hepático no parece disminuir el riesgo de desarrollar CCR; la tasa de riesgo de CCR tras el trasplante hepático en pacientes por CEP ligada a la EII (13,5 por 1.000 pacientes-año), pero parece más relacionada con la duración y la extensión de la enfermedad que con el propio trasplante³⁴.

Historial familiar de cáncer colorrectal

El antecedente de un familiar de primer grado con CCR es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer con una razón de probabilidad de 2,33 (IC 95% 1,06-5,14)³⁵; y este riesgo se incrementa hasta nueve veces si el diagnóstico en el familiar ocurre antes de los 50 años³⁶. No obstante, este riesgo se considera asociado con la carga genética de la familia, y no directamente con la EII de base.

Pseudopólipos y estenosis

No se conoce bien el papel de los pseudopólipos inflamatorios en la patofisiología de la displasia, pero sí son marcadores de mayor gravedad previa, por tanto, de mayor inflamación previa y se han identificado como factores de riesgo en varios estudios de casos-controles, con OR 2,29 (IC 95% 1,28-4,11)^{37,38}.

Algo similar sucede con las estenosis, como marcadores de mayor gravedad de la enfermedad, presentando una mayor prevalencia de CCR³⁹ calculada en un estudio de casos-controles en una OR 6,67 (IC 95% 3,30-12,89). Incluso se ha valorado, de forma retrospectiva, que hasta el 9% de los pacientes colectomizados por estenosis sin displasia preoperatoria presentaban displasia o cáncer en la pieza quirúrgica⁴⁰.

Tras colectomía

La cirugía (colectomía) es una alternativa de tratamiento en aquellos pacientes con CU refractarias a tratamientos médicos, con complicaciones graves o en caso de displasia multifocal o cáncer. El riesgo de CCR no desaparece del todo en estos pacientes y depende del tipo de intervención realizada.



Así, en aquellos casos en los que se ha realizado una intervención con reservorio ileal y anastomosis ileorrectal, el riesgo es bajo (0,6% a 5 años, 1,4% a 10 años, 2,1% a 15 años y 3,3% a 20 años), identificando como principales factores de riesgo el antecedente de displasia o CCR⁴¹, y casi siempre originado en la mucosa de transición anorrectal o ligado a la presencia de tejido rectal residual.

Sin embargo, cuando se lleva a cabo una anastomosis ileorrectal, sí existe claramente un riesgo hasta nueve veces más alto de CCR que la población general, con una prevalencia del 2,5%⁴².

■ ESTRATEGIAS PARA MINIMIZAR RIESGOS (PREVENCIÓN PRIMARIA) NO ENDOSCÓPICAS

La probabilidad de displasia o cáncer colorrectal asociado a la CU está incrementado 2,5 veces en relación con la población general¹⁹; aunque en comparación con décadas anteriores parece que existe una reducción de este riesgo asociado a un mejor control de la actividad inflamatoria, al uso de medicamentos con potencial preventivo y a la aplicación de adecuados programas de vigilancia.

La proctocolectomía es el único procedimiento que teóricamente evita las lesiones neoplásicas asociadas a la EI, y reduce claramente el riesgo de mortalidad por cáncer. Sin embargo, esta cirugía también presenta un porcentaje significativo de riesgos e incluso mortalidad, por lo que no se puede considerar una alternativa aceptable de prevención⁴³ excepto en circunstancias muy específicas como pacientes con colitis multirrefractaria o pacientes con CEP e historia familiar de CCR.

Las estrategias farmacológicas de prevención primaria de la displasia o CCR asociada a la CU se basan principalmente en controlar de la manera más profunda la actividad inflamatoria, alcanzando la curación mucosa y la remisión histológica y manteniéndolas de forma lo más prolongada posible. Así, la optimización del tratamiento médico explica, al menos de forma parcial, la reducción actual en la incidencia de CCR. Pero también existen otros mecanismos no ligados a la inflamación que confieren acción antineoplásica y papel quimiopreventivo a algunos fármacos.

Aminosalicilatos

Los aminosalicilatos (5-ASA) son uno de los tratamientos de primera línea de la CU, tanto para la inducción como para el mantenimiento de la remisión; su

eficacia antiinflamatoria se pone de manifiesto con la capacidad de inducir curación mucosa. Aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados, existe suficiente evidencia científica que evalúa su papel en la reducción del riesgo de displasia y cáncer.

En una revisión sistemática reciente se han identificado al menos 20 estudios de casos-controles o de cohortes, que incluyen en total más de 15.000 pacientes, con metodología muy heterogénea y con resultados en general a favor del efecto preventivo de los 5-ASA, aunque no en todos ellos⁴⁴. Debido a esta variedad metodológica y de resultados, a lo largo de los últimos 15 años, se han desarrollado hasta seis metaanálisis que analizan esta cuestión⁴⁵⁻⁵⁰, cinco de los cuales muestran efecto protector de los 5-ASA sobre el desarrollo de displasia y/o cáncer (tabla 7.3). En el más reciente de ellos, que incluye 31 estudios observacionales publicados entre 1994 y 2016, el uso de 5-ASA está asociado con una reducción del riesgo del 50% de CCR o displasia (riesgo relativo 0,50; IC 95% 0,38-0,64)⁴⁵; este potente beneficio solamente se asocia con el uso de mesalacina, con un evidente efecto dosis-respuesta, y no tiene significación estadística para la sulfasalazina.

TABLA 7.3. Metaanálisis sobre los aminosalicilatos en la reducción del riesgo de neoplasia colónica

Autor/año	Estudios incluidos	n	Resultados (reducción del riesgo; razón de probabilidad, IC 95%)
Velayos, 2005 ⁴⁶	3 cohortes 6 casos-controles	334 CCR 140 displasia 1.932 individuos	Sobre CCR OR 0,51 (0,37-0,69) Sobre CCR/displasia OR 0,51 (0,38-0,69)
Nguyen, 2012 ⁴⁷	4 casos-controles	20 displasia 588 CCR 2.177 individuos	Sobre neoplasia OR 0,82 (0,54-1,26) *Incluye 9 estudios solo de base hospitalaria: OR 0,58 (0,45-0,75)
Zhao, 2014 ⁴⁸	9 cohortes 8 casos-controles	1.508 CCR 20.193 individuos	Sobre neoplasia OR 0,63 (0,48-0,84) Dosis-respuesta > 1,2 g
O'Connor, 2015 ⁴⁹	1 cohorte 7 casos-controles	724 CCR 143 displasia 3.041 individuos	Sobre neoplasia OR 0,63 (0,40-0,98) Dosis respuesta > 1,2 g No para sulfasalazina solo
Qiu, 2017 ⁵⁰	3 cohortes 14 casos-controles	1.958 CCR / displasia 13.492 individuos	Sobre CCR OR 0,54 (0,93-0,74) Sobre CCR/displasia OR 0,46 (0,34-0,61)
Bonovas, 2017 ⁴⁵	10 cohortes 21 casos-controles	1.624 CCR 513 displasia 27.007 individuos	Sobre neoplasia OR 0,50 (0,38-0,84) Sobre CCR 0,58 (0,45-0,74) Sobre displasia 0,54 (0,35-0,84)



Esta asociación entre el uso de 5-ASA y la prevención de neoplasia colorrectal es tan potente que los propios autores del único metaanálisis que no presentaban una asociación positiva incluyendo estudios de base poblacional realizaron un segundo análisis⁴⁷, esta vez se incluyeron nueve estudios solo de base hospitalaria, alcanzando una reducción significativa del riesgo.

Tiopurinas

Los inmunosupresores tiopurínicos azatioprina y mercaptopurina son ampliamente utilizados por su efecto antiinflamatorio y antineoplásico; en la CU su uso en situaciones de corticodependencia es especialmente frecuente. Al igual que sucede con los 5-ASA no hay ensayos específicamente diseñados para valorar su papel en la prevención del cáncer o displasia en la CU, y la información disponible es a veces controvertida debido a la gran heterogeneidad de los estudios disponibles.

Por otro lado, se sabe que la relación de los inmunosupresores tiopurínicos con el cáncer es compleja; así, según datos de la gran cohorte nacional francesa CESAME, de la misma manera que aumentan el riesgo de cáncer de piel no melanocítico o de trastornos linfoproliferativos, reduce el riesgo de CCR en 3,6 puntos frente a pacientes con CU diagnosticados al mismo tiempo naïve a estos medicamentos³⁰.

Para limitar las diferencias metodológicas de los estudios observacionales disponibles, se han llevado a cabo varios metaanálisis. Entre los más recientes, destacan el publicado en 2013 por Gong *et al.*⁵¹, que incluye 19 estudios desarrollados entre 1994 y 2013, que encuentra un efecto significativo en la protección del riesgo de CCR en la EI pero no para la CU solamente. Al año siguiente se publicó otro metaanálisis que, con criterios más estrictos, incluye 15 estudios (1994-2012), en este caso sin efecto protector⁵². No obstante, en ambas publicaciones, los autores recomiendan interpretar con precaución sus resultados, debido a la gran heterogeneidad de los estudios incluidos.

Sin embargo, en los tres años posteriores se publicaron otros seis nuevos estudios clínicos sobre esta cuestión, con más de 22.000 pacientes. Estos resultados fueron incorporados a un reciente metaanálisis publicado en 2018⁵³, alcanzando un total de 24 estudios observacionales (15 cohortes, 9 casos-controles), con 77.000 pacientes, con un efecto preventivo de las tiopurinas sobre las neoplasias colorrectales en pacientes con CU (OR 0,67, IC 95% 0,45-0,98), con EI (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn) pero no para pacientes con enfermedad de Crohn aisladamente. Este efecto protector era extensivo tanto para el CCR o displasia de alto

grado aisladamente, pero no para la displasia en general; aun así, la heterogeneidad de los estudios incluidos mostraba parámetros controvertidos con mejores resultados para los trabajos europeos que para los norteamericanos, o para los estudios de casos-controles frente a los de cohortes.

Con todos estos datos discordantes, aunque según la evidencia más actual parece que existe un papel protector, y teniendo en cuenta su perfil de seguridad, la European Crohn's and Colitis Organization (ECCO) considera que no existe suficiente evidencia para recomendar el uso de tiopurinas únicamente como profilaxis de neoplasia colorrectal.

Ácido ursodeoxicólico

La CEP es uno de los principales factores de riesgo de desarrollo de CCR en los pacientes con CU. El ácido ursodeoxicólico (UDCO) a la dosis de 15-20 mg/kg se usa de manera habitual en el tratamiento de la CEP, aunque también se ha reportado que dosis más elevadas pueden suponer un aumento del riesgo de CCR. Su eficacia sobre la prevención de neoplasia colorrectal es controvertido, debido a los pocos y heterogéneos estudios disponibles al respecto.

Así, en 2013 se han publicado dos metaanálisis, con ocho y siete estudios incluidos, respectivamente, de nuevo con resultados contradictorios. Si bien en uno de estas dos publicaciones⁵⁴ sí existe un efecto protector del UDCO para la reducción de neoplasia avanzada (CCR o displasia de alto grado, OR 0,35; IC 95% 0,17-0,73), en la otra no existe evidencia de este efecto⁵⁵. Lo que sí se demuestra en ambos estudios es, ya sea de manera significativa o solo en forma de tendencia, que este posible efecto protector se alcanza solo con dosis medias o bajas de UDCO (< 25 mg/kg/día), y que su potencial beneficio se aprecia a largo plazo, especialmente tras más de 9 o 12 años de tratamiento.

Otros fármacos

Los fármacos anti-TNF inducen y mantienen la curación mucosa en la CU y teóricamente pueden presentar efectos quimiopreventivos con un control efectivo y a largo plazo de la inflamación. Sin embargo, aunque existe alguna publicación al respecto⁵⁶ con reducciones de riesgo muy significativas (OR 0,09; IC 95% 0,01-0,68), son necesarios más estudios para confirmar esta asociación. Lo mismo sucede con otros fármacos biológicos con mecanismos diferentes al anti-TNF.



El potencial beneficio del ácido acetilsalicílico en la prevención del CCR no se ha visto asociado en la EI. Existen también datos muy escasos sobre el posible papel preventivo de las estatinas o el ácido fólico, pero se necesitan estudios prospectivos potentes que analicen su efecto/beneficio.

■ VIGILANCIA ENDOSCÓPICA

Justificación

La vigilancia endoscópica en la CU se basa en la capacidad de detectar y reconocer endoscópicamente las lesiones neoplásicas (displasia y CCR) y la posibilidad de actuar sobre ellas para prevenir la aparición de CCR en el caso de detección de displasia, o en el caso de desarrollo de CCR, en el diagnóstico en estadios precoces.

Eficacia

La evidencia sobre la eficacia de la vigilancia endoscópica para mejorar la supervivencia por CCR en la EI procede de estudios de casos-control y de cohortes prospectivas, así como de metaanálisis de estos estudios.

El seguimiento a 40 años de la cohorte del St. Mark's Hospital mostró una reducción de las colectomías realizadas por displasia y un descenso en la incidencia de CCR avanzado y del CCR de intervalo, así como un aumento de la incidencia de displasia atribuible al uso de cromosendoscopia²¹.

En la más reciente revisión sistemática y metaanálisis Cochrane, de 2017, que incluye cinco estudios observacionales en los que se valoraron 7.199 pacientes, en el grupo de vigilancia endoscópica se apreció una reducción en el diagnóstico de CCR (1,8 % vs. 3,2%; OR 0,58; IC 95%: 0,42-0,80), una menor mortalidad por CCR (8,5% vs. 22,3%; OR 0,36; IC 95%: 0,19-0,69) y un aumento de la detección de CCR en estadios precoces (15,5% vs. 7,7%; OR 5,40; IC 95%: 1,51-19,30)⁵⁷.

En esta línea, en un reciente estudio caso-control multicéntrico japonés en el que se estudió a pacientes operados por CCR, se observó una mayor supervivencia global en pacientes que habían recibido vigilancia endoscópica (supervivencia global a los 5 años 89% vs. 70%; *log-rank test*: $p = 0,001$)⁵⁸.

Coste-efectividad

Aunque la vigilancia endoscópica es eficaz para disminuir la incidencia de CCR y la mortalidad por CCR en pacientes con CU, los estudios de coste-efectividad ofrecen resultados discordantes. Por un lado, la vigilancia endoscópica es costosa, y por otro, la incidencia de CCR está disminuyendo en los últimos años, en parte por un mejor control de la enfermedad, y esto implica realizar un mayor número de exploraciones para detectar lesiones.

En los primeros estudios de coste-efectividad, en los que se valoraba la vigilancia con luz convencional y colectomía en caso de detección de displasia, mostraron un incremento en la razón de coste-efectividad que variaba entre 4.700 \$ para la vigilancia cada cinco años y 250.000 \$ para la vigilancia anual⁵⁹. Si se tiene en cuenta el efecto del tratamiento, se observó que el mantenimiento con 5-ASA y colonoscopia cada cuatro-cinco años era tan eficaz como la vigilancia anual en pacientes sin tratamiento; reducir el intervalo a tres años implicaba un coste incremental de 63.400 dólares por año ganado en calidad, mientras que reducirlo a dos o un año conllevaba un coste incremental de 147.500 dólares y 1.000.000 de dólares, respectivamente, debido a la escasa mejora en la supervivencia⁶⁰. En el escenario actual, con la disminución de la incidencia de CCR, la cromoendoscopia es más coste-efectiva que la vigilancia endoscópica con luz convencional, pero únicamente es más coste-efectiva que no realizar vigilancia si se realiza en intervalos superiores a siete años⁶¹. En este sentido, las estrategias de seguimiento basadas en la estratificación del riesgo de cada paciente (ampliamente aceptadas en Europa), que pretenden disminuir la carga de endoscopia sin disminuir la capacidad de detección de neoplasia avanzada, han mostrado ser más coste-efectivas^{62,63}.

Recomendaciones de inicio de la vigilancia endoscópica e intervalos de seguimiento

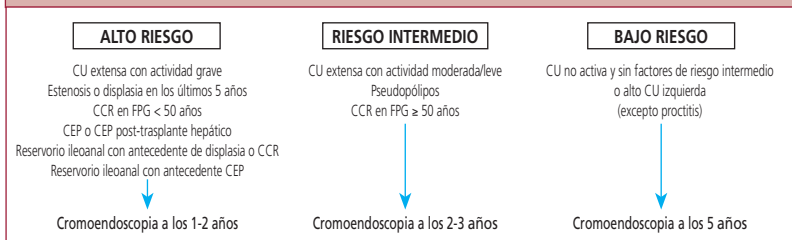
Debido a todo lo descrito previamente, las sociedades científicas: ECCO⁶⁴, British Society of Gastroenterology (BSG)^{65,66}, American College of Gastroenterology (ACG)⁶⁷, American Gastroenterological Association (AGA)⁶⁸, Asociación Española de Gastroenterología (AEG)⁶⁹, Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU)⁷⁰, recomiendan que los pacientes con CU sean incluidos en un programa de vigilancia endoscópica, aunque las recomendaciones de inicio y los intervalos de seguimiento varían ligeramente entre ellas.

La recomendación de inicio de la vigilancia endoscópica se establece a los 8-10 años del inicio de los síntomas en pacientes con colitis izquierda y colitis extensa, mientras que los pacientes con proctitis quedarían excluidos de este programa. Hay que tener en cuenta que la extensión se establece por la extensión máxima macroscópica o microscópica (incluidos datos de enfermedad quiescente), actual o previa^{69,70}. Debido al riesgo de extensión proximal en pacientes con diagnóstico inicial de proctitis, se recomienda realizar la colonoscopia inicial también a estos últimos, con el fin de establecer correctamente la extensión macro y microscópica^{64,70}. Finalmente, la guía de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) recomienda iniciar el programa de vigilancia a los 50 años, independientemente del tiempo de evolución de la enfermedad, para asegurar el inicio de un programa de cribado poblacional y después ajustar los intervalos de seguimiento correspondientes.

Los pacientes con CEP tienen un especial riesgo de desarrollo de CCR, por lo que se recomienda iniciar el programa de vigilancia endoscópica en el momento del diagnóstico de la CEP, independientemente del tiempo de evolución de la CU o de su extensión^{64,66-70}.

Respecto a los intervalos de seguimiento, en pacientes con CEP la recomendación de seguimiento anual es prácticamente unánime, aunque un documento de consenso de ECCO sobre manifestaciones extraintestinales y la guía clínica de AEG amplían el intervalo a 1-2 años^{69,71}. En pacientes sin CEP existe una mayor variabilidad en las recomendaciones. Mientras que las guías americanas (AGA, ACG) recomiendan seguimiento endoscópico cada 1-2 o 1-3 años, y comentan que los pacientes con factores de riesgo deberían vigilarse en el intervalo más corto, las guías europeas (BSG, ECCO y AEG) definen tres grupos de riesgo, bajo, intermedio y alto, a los que se recomienda un intervalo de seguimiento específico (con pequeñas diferencias entre ellas); en la figura 7.2 se muestran los diferentes

FIGURA 7.2. Recomendaciones de seguimiento endoscópico en pacientes con EI, según el factor de mayor riesgo, actualizado en el tiempo



CU: colitis ulcerosa. CCR: cáncer colorrectal. FPG: familiar de primer grado. CEP: colangitis esclerosante primaria.

grupos de riesgo y las recomendaciones de seguimiento definidas en la guía de AEG, adaptadas para CU.

Estas recomendaciones presentan una serie de limitaciones que es importante tener en cuenta. Por un lado, existe un grupo de pacientes que desarrollan un CCR antes del teórico inicio del programa de vigilancia, que puede alcanzar hasta un 20% de ellos⁷²; entre los factores que pueden explicar esta presentación precoz se ha descrito la edad > 60 años al diagnóstico de CU, historia familiar de CCR diagnosticado antes de los 50 años e historia personal de síndrome de Lynch, pero no se ha establecido ninguna recomendación específica en estos grupos⁶⁹. Por otro lado, la carga inflamatoria, que es el factor más relevante en la patogénesis del CCR, se valora de forma parcial en la estimación del riesgo. Por estos motivos, algunos autores abogan por desarrollar índices de “carga inflamatoria acumulada” que ayuden a establecer más fiablemente el momento de inicio de la vigilancia y los intervalos de seguimiento⁷³.

En los pacientes con proctitis no se ha observado un aumento del riesgo de CCR respecto a la población general, por lo que no son incluidos en las recomendaciones de vigilancia endoscópica en EI. Sin embargo, se les debería hacer las mismas recomendaciones que a la población general, dado que su riesgo de CCR es similar⁶⁸. Como en nuestro entorno se han establecido programas de cribado poblacionales de CCR, estos pacientes podrían ser incluidos en estos programas o realizar un seguimiento equivalente desde las propias unidades de EI.

■ DISPLASIA

Definición y clasificación

La displasia se define como una proliferación inequívocamente neoplásica del epitelio, confinado a la membrana basal, sin invasión de la lámina propia, y se considera un marcador de riesgo de neoplasia invasiva sincrónica o metacrónica⁷⁴.

La displasia se clasifica en displasia de alto grado (DAG) y displasia de bajo grado (DBG). En caso de no identificarse esta en las muestras histológicas, se clasifica como negativo para displasia (NEG). Por último, en aquellos casos en los que no se puede categorizar de forma inequívoca como positivo o negativo para displasia, se define como indefinido para displasia (IND), situación que ocurre debido a cambios celulares reactivos a inflamación activa. Debido a la importante variabilidad interobservador, fundamentalmente en IND y DBG, se recomienda que el diagnóstico sea confirmado por un segundo patólogo experto⁶⁴.



También es importante establecer la morfología endoscópica de las lesiones displásicas, pues tiene importancia en su pronóstico y en las recomendaciones de actuación. Como se expone más adelante, la displasia asienta en su mayor parte sobre lesiones visibles. El consenso SCENIC⁷⁵ recomienda describir las lesiones (displasia visible) según la clasificación de París (polipoideas: pediculadas o sésiles; no polipoideas: superficiales elevadas, planas o deprimidas) y describir sus características (ulceradas o no ulceradas; bordes definidos o bordes mal definidos). La displasia detectada tras la toma de biopsias no dirigidas de una zona de mucosa sin lesiones se denomina displasia invisible. Las lesiones visibles deben clasificarse como reseables o no reseables, teniendo en cuenta la definición de los bordes, la presencia de ulceración o de criterios sugestivos de invasión submucosa⁶⁹. Por último, debe registrarse su localización y especificar si se localizan sobre mucosa colítica o sobre mucosa no afectada por la CU.

Detección endoscópica de la displasia

La colonoscopia de vigilancia debe ser de alta calidad, con una limpieza colónica adecuada, una correcta visualización de la mucosa, con un tiempo de exploración adecuado, y debe realizarse cuando el paciente se encuentre en remisión para facilitar en lo posible el diagnóstico diferencial entre cambios inflamatorios y cambios displásicos^{64,70}.

La displasia en la CU puede ser multifocal y asentar sobre lesiones planas de pequeño tamaño, difícilmente visibles con los colonoscopios convencionales de luz blanca, por lo que tradicionalmente se recomendaba la toma de múltiples biopsias de forma aleatoria en un intento de mejorar la capacidad de detección de displasia. Sin embargo, el uso de colorantes para realizar cromoendoscopias y las mejoras tecnológicas con endoscopios de alta definición han permitido establecer que la mayor parte de la displasia asienta sobre lesiones visibles, por lo que actualmente se recomienda utilizar, siempre que sea posible, la cromoendoscopia con toma de biopsias dirigidas de lesiones visibles^{64,67,69}.

El metaanálisis del consenso SCENIC apreció que la cromoendoscopia aumentaba un 6% la capacidad de detección de displasia respecto a la colonoscopia con luz convencional y que, en estudios en tándem, la cromoendoscopia prácticamente doblaba la capacidad de detección de displasia⁷⁵. Un estudio de vida real español mostró la superioridad de la cromoendoscopia sobre la endoscopia con luz blanca, incluso si era realizada por endoscopistas no expertos⁷⁶.

Varios metaanálisis recientes han comparado la cromoendoscopia con colonoscopia convencional con luz blanca, la colonoscopia de alta resolución y técnicas de cromoendoscopia virtual (NBI, i-SCAN, FICE)^{77,78}. En estos, la cromoendoscopia se ha mostrado superior para la detección de displasia comparada con la colonoscopia convencional, pero no se encuentran diferencias cuando se compara con colonoscopia de alta definición con luz blanca o con técnicas de cromoendoscopia virtual, con la desventaja de que la cromoendoscopia requiere un mayor tiempo de exploración. Sin embargo, un reciente estudio prospectivo aleatorizado ha observado que la cromoendoscopia con alta definición es superior a la colonoscopia de alta resolución con luz blanca⁷⁹. Estos hallazgos abren la puerta al uso de estas nuevas tecnologías en la vigilancia endoscópica de pacientes con EII, pero su papel todavía debe definirse.

Aunque la cromoendoscopia con toma de biopsias dirigidas se considera la exploración de elección siempre que esté disponible, la colonoscopia con luz blanca y toma de biopsias aleatorias todavía tiene un papel importante en algunas situaciones como son la presencia de áreas de difícil valoración por presencia de pseudopólipos o en situaciones de alto riesgo como la CEP, antecedentes personales de neoplasia o un colon acortado⁷⁰.

Historia natural de la displasia

Conocer la historia natural de la displasia es relevante a la hora de establecer las recomendaciones de actuación tras su diagnóstico. Sin embargo, parte del conocimiento actual proviene de estudios realizados con colonoscopia convencional, por lo que la evolución de las lesiones detectadas por cromoendoscopia o por colonoscopia de alta definición puede ser diferente. A modo de ejemplo, en una revisión de 1994⁸⁰ la mayor parte de la displasia era invisible (87% de los pacientes) mientras que en la serie más reciente del St. Mark's Hospital únicamente el 9% de los pacientes con DBG tenían displasia invisible²¹.

Lesiones visibles

Lesiones no resecables

Se consideran no resecables aquellas lesiones en las que la resección endoscópica no es técnicamente posible, aquellas con datos endoscópicos como mala definición de bordes, signos de invasión profunda o lesiones deprimidas o ampliamente



ulceradas⁶⁹. También aquellas lesiones en las que tras la resección se aprecian restos endoscópicos en el margen o datos histológicos de resección incompleta o presencia de displasia en la mucosa adyacente a la lesión⁷⁵.

En estos pacientes, se ha observado una probabilidad de CCR en piezas de colectomía del 25-42%^{80,81}, e incluso si la lesión no resecada presenta una DBG, la probabilidad de DAG o CCR en la colectomía llega al 29%⁸¹.

Lesiones resecables

Un metaanálisis publicado en 2020 de 18 estudios en el que se incluyeron 1.037 pacientes a los que se les realizó resección endoscópica de lesiones displásicas apreció un riesgo de CCR de 2 casos por 1.000 pacientes-año, y un riesgo de desarrollo de cualquier lesión de 43 casos por 1.000 pacientes-año⁸². Estos datos son discretamente mejores que un metaanálisis similar publicado en 2014, en el que se describe una incidencia de CCR de 5,53 casos por 1.000 pacientes-año y de displasia de cualquier grado de 65 por 1.000 pacientes-año⁸³, lo que puede reflejar una mejora en el diagnóstico y manejo endoscópico de estas lesiones.

Displasia invisible

Displasia invisible de alto grado

En un metaanálisis realizado en 1994, la DAG invisible se asoció con CCR sincrónico de 42-45% y con un riesgo de progresión a cinco años del 25%-32%⁸⁰. En el estudio de seguimiento de la cohorte del St. Mark's Hospital, el 41,7% de los pacientes con DAG (20 de 48) presentaron CCR en la colectomía inicial o durante el seguimiento endoscópico (mediana de 2,8 años)²¹. Estos datos reflejan la evolución de la DAG invisible diagnosticada mediante colonoscopia convencional, pero se asume que la DAG invisible detectada por cromosendoscopia también puede implicar un riesgo elevado de CCR sincrónico o metacrónico.

Displasia invisible de bajo grado

En el estudio de la cohorte del St. Mark's Hospital, de 172 pacientes con DBG, 33 progresaron a lesiones más avanzadas (38,8 casos por 1.000 pacientes-año). Los pacientes con displasia invisible presentaban un riesgo 6,2 veces mayor de progresar a

DAG o CCR que los pacientes con DBG sobre lesiones polipoideas²¹. En este estudio se describieron otros factores asociados a mayor riesgo de progresión de DBG a lesiones más avanzadas: displasia visible no polipoidea, lesiones ≥ 1 cm, displasia metacrónica, multifocal o antecedente de IND, estenosis colónica, CEP, colon acortado, datos microscópicos de colitis activa o crónica; en el estudio multivariante, los factores independientes de riesgo fueron displasia no polipoide, displasia invisible, lesiones ≥ 1 cm y antecedente de IND.

Un metaanálisis que incluyó 14 estudios de vigilancia endoscópica en pacientes con DBG apreció una incidencia de neoplasia avanzada de 6,1 casos por 100 pacientes-año en pacientes con DBG invisible, y de 1 caso por 100 pacientes-año en DBG visible. Este metaanálisis pudo estudiar los factores asociados a progresión de la DBG a lesiones más avanzadas: CEP (OR 3,4; 95% CI, 1,5-7,8), displasia invisible (OR 1,9; 95% CI, 1,0-3,4), localización distal (OR, 2,0; 95% CI, 1,1-3,7) y displasia multifocal (OR 3,5; 95% CI, 1,5- 8,5)⁸⁴.

Indefinido para displasia

El estudio de la cohorte del St. Mark's Hospital ha observado una progresión a DBG, DAG o CCR del 51% con una mediana de seguimiento de 4,6 años (incidencia 60,8 casos por 1.000 pacientes-año). La progresión a CCR se apreció en 12 pacientes (24,5%, incidencia 29,2 casos por 1.000 pacientes-año), y 6 pacientes progresaron a DAG o CCR sin detección de DBG previa²¹.

Un estudio retrospectivo reciente ha analizado el riesgo de progresión de IND a neoplasia avanzada (DAG o CCR) en comparación con pacientes sin displasia y pacientes con DBG⁸⁵. La progresión a neoplasia avanzada en pacientes sin displasia, con IND o con DBG, fue, respectivamente, de 1,7% en una mediana de seguimiento de 5,5 años, 13,2% en una mediana de cuatro años y 23,8% en una mediana 0,8 años. La incidencia anual de progresión fue de 0,4%, 3,1% y 8,4% por paciente-año, respectivamente.

MANEJO DE LA DISPLASIA

Con la mejora de la capacidad diagnóstica de la displasia gracias al uso de cro-moendoscopia y de equipos de alta definición, así como con la introducción de técnicas terapéuticas de endoscopia avanzada, se está produciendo un cambio en el manejo de la displasia en el que el tratamiento endoscópico y la vigilancia



estrecha posterior se aplica a más escenarios clínicos y se reduce la indicación de tratamiento quirúrgico. Sin embargo, como se ha visto, la evolución de la displasia no es uniforme en todos los pacientes y la decisión sobre el manejo debe ser una decisión compartida entre el médico y el paciente teniendo en cuenta la historia previa del paciente, sus expectativas y necesidades y la capacidad o disponibilidad de las técnicas diagnósticas y terapéuticas del centro.

En líneas generales, en las lesiones visibles debe valorarse la posibilidad de resección endoscópica y en lesiones no visibles es recomendable confirmar que efectivamente no asientan sobre ninguna lesión susceptible de ser resecada endoscópicamente que haya podido pasar inadvertida (revisando con cromoendoscopia y alta definición). Una vez establecida la posibilidad de resección y de confirmar que la lesión ha sido completamente resecada, la decisión de seguimiento endoscópico o tratamiento quirúrgico depende de las variables clínico-patológicas que se asocian a riesgo de lesiones avanzadas sincrónicas o metacrónicas descritas previamente. Las lesiones resecadas completamente pueden seguirse endoscópicamente, las lesiones no resecables o con criterios de resección incompleta y la DAG invisible deben remitirse para tratamiento quirúrgico, y la decisión respecto al manejo de la DBG invisible debe ser consensuado con el paciente.

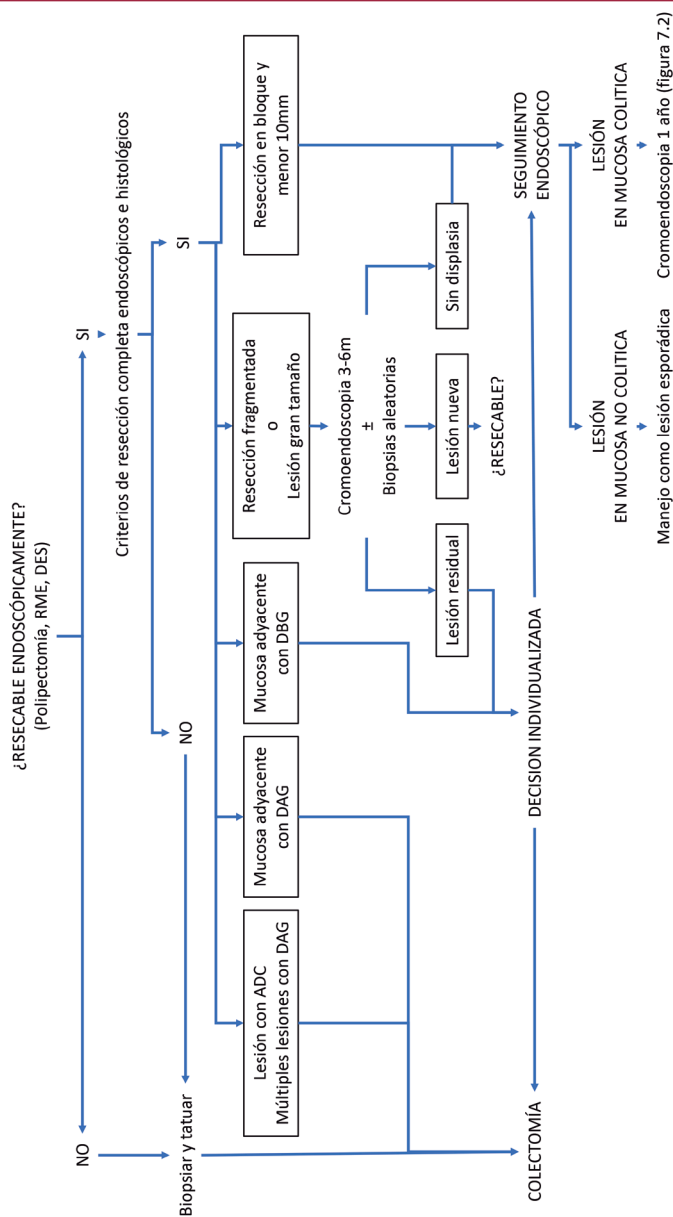
La *Guía de práctica clínica. Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal* de AEG⁶⁹ y el *Manual práctico. Conductas de actuación en la enfermedad inflamatoria intestinal* de GETECCU⁷⁰ desarrollan con detalle los diferentes escenarios ante el hallazgo de displasia, y se resumen a continuación.

Lesiones visibles (figura 7.3)

Las lesiones visibles se manejan endoscópicamente como los pólipos esporádicos, utilizando las técnicas disponibles en cada centro (polipectomía, resección mucosa endoscópica o disección endoscópica de la submucosa), y tatuarse en caso de dudas sobre su resecabilidad. Debe confirmarse la resección completa de las lesiones según los criterios SCENIC⁷⁵: lesión de bordes bien definidos, se confirma la resección completa por visión endoscópica; el estudio histológico de la lesión confirma que la resección es completa, y en las biopsias tomadas alrededor de la lesión no se aprecia displasia.

Debe plantearse colectomía en las lesiones no resecables o que no cumplen criterios de resección completa, si se detecta CCR en el estudio anatomopatológico y si se trata de lesiones múltiples con DAG. La presencia de displasia en la mucosa circundante también es criterio de colectomía, pero en el *Manual práctico* de GETECCU se

FIGURA 7.3. Actuación ante displasia visible



RME: resección mucosa endoscópica. DES: disección endoscópica de la submucosa. ADC: adenocarcinoma. DAG: displasia de alto grado. DBG: displasia de bajo grado.

plantea que algunos casos con DBG podrían ser candidatos a seguimiento endoscópico⁷⁰ con una muy minuciosa revisión de factores de riesgo individuales.

Si la resección endoscópica ha sido fragmentada debe realizarse revisión con cromosendoscopia, planteando la posibilidad de tomar también biopsias aleatorias.

Las lesiones adenomatosas o serradas que asientan en mucosa no colítica deben seguirse como los adenomas esporádicos. Las lesiones resecaadas sobre mucosa colítica deben controlarse anualmente, pudiendo ampliarse el periodo de seguimiento en casos en los que no se detectan lesiones en dos exploraciones consecutivas, ya que en estos casos se ha observado que el riesgo de progresión a neoplasia avanzada es muy bajo⁸⁶.

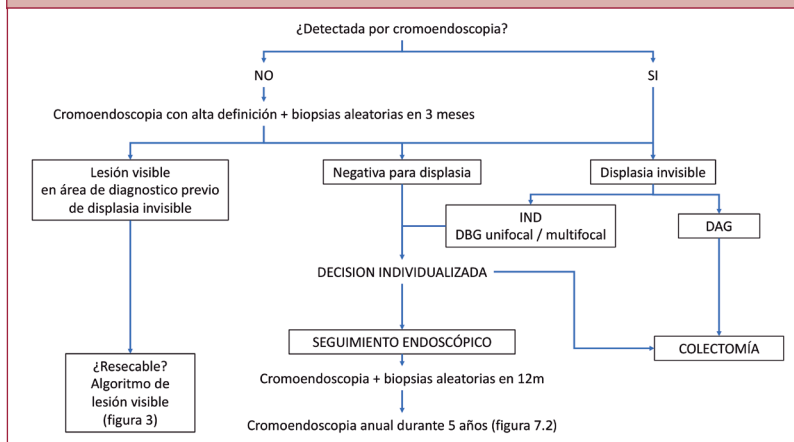
Displasia invisible

La displasia invisible debe confirmarse por un segundo patólogo y se recomienda una segunda cromosendoscopia para confirmar la presencia o ausencia de lesiones visibles, tomando también biopsias aleatorias.

Si se detecta una lesión visible en la misma área que en la colonoscopia anterior, se procede a su resección.

Si se detecta DAG se recomienda colectomía (figura 7.4).

FIGURA 7.4. Actuación ante diagnóstico de displasia invisible



IND: indefinido para displasia. DBG: displasia de bajo grado. DAG: displasia de alto grado.

En casos de DBG, IND e incluso si no se detecta displasia en esta nueva endoscopia, la decisión de seguimiento o colectomía debe ser discutida y compartida con el paciente. Si se decide seguimiento endoscópico, se recomienda realizar cromoendoscopia anual con toma de biopsias aleatorias.

■ CÁNCER DE INTERVALO

Una de las mayores preocupaciones que genera el seguimiento endoscópico es el cáncer de intervalo (es decir, el diagnosticado tras una exploración endoscópica negativa para CCR y antes de que se realice la siguiente colonoscopia de seguimiento programado). En estudios realizados sobre registros, la tasa de CCR poscolonoscopia varía entre el 15% y el 45%, debido en parte a diferencias metodológicas⁸⁷⁻⁹⁰. En la cohorte del St. Mark's Hospital, el 17% de los CCR fueron cánceres de intervalo, con una incidencia de 1 por 1.000 pacientes-año. En esta cohorte, se ha apreciado una disminución en el tiempo tanto en la incidencia de CCR (2,5 por 1.000 pacientes-año en la primera década a 0,4 en la cuarta década) como en el porcentaje de cánceres de intervalo (33-50% en las primeras tres décadas a 9,1% en la cuarta década)²¹, que podría estar asociada a la implementación de la cromoendoscopia.

Los motivos de aparición de un CCR de intervalo son múltiples: exploración inadecuada (mala preparación, exploraciones incompletas, protocolo inadecuado de exploración o toma de biopsias), resección incompleta de lesiones displásicas, mala cumplimentación del programa (falta de adherencia o intervalos de vigilancia inadecuados), lesiones no vistas o CCR de desarrollo rápido. En un estudio retrospectivo sobre un programa de vigilancia endoscópica holandés, el 30% de los CCR se diagnosticaron después de un procedimiento correcto y antes de una colonoscopia de seguimiento (verdaderos cánceres de intervalo), y aunque el 70% restante fueron diagnosticados en una colonoscopia de seguimiento, se detectaron factores que podrían justificar su aparición (procedimientos inadecuados, intervalos entre colonoscopias inadecuados o manejo inadecuado de displasia), señalando los aspectos que requieren esfuerzos de mejora⁹¹.

■ COLECTOMÍA

En nuestro medio parece existir una tendencia a primar el abordaje endoscópico de las lesiones susceptibles de ello, pero la proctocolectomía es el único proce-



dimiento que elimina las lesiones sincrónicas y evita la aparición de lesiones metacrónicas en los pacientes con EII, por lo que siempre es una opción que se ha de valorar ante el diagnóstico de displasia de cualquier tipo. Así, la reciente guía de manejo de UC de la ACG establece en su declaración número 49 que “si la displasia de cualquier grado es discreta y se ha resecado completamente, la proctocolectomía puede no ser necesaria”⁶⁷, dando una idea de la preponderancia del tratamiento quirúrgico en otras áreas geográficas.

El procedimiento quirúrgico de elección ante el diagnóstico de displasia o CCR en pacientes con CU es la proctocolectomía con reservorio ileoanal, sin diferencias en los resultados entre el procedimiento mecánico con cierre con grapas y la mucosectomía con cierre manual; sin embargo, en casos de DAG o cáncer en recto bajo parece razonable realizar la mucosectomía con sutura manual, para asegurar la eliminación de la mucosa rectal al completo⁹².

Basado en el manejo endoscópico de resección de lesiones displásicas y seguimiento endoscópico, podría plantearse una aproximación quirúrgica conservadora que evite la proctocolectomía. Así, en casos seleccionados (pacientes en remisión profunda, con lesiones en colon proximal, o pacientes malos candidatos por comorbilidades a proctocolectomía con reservorio), podría proponerse la realización de una colectomía subtotal con anastomosis ileorrectal^{67,92} o incluso resecciones segmentarias^{67,93} tras una valoración por el equipo multidisciplinar y una decisión compartida con el paciente.

■ VIGILANCIA TRAS LA COLECTOMÍA

En pacientes a los que se decide realizar una resección segmentaria o subtotal con anastomosis ileorrectal, se recomienda control anual o bienal del remanente colónico o rectal, como los pacientes de alto riesgo (figura 7.2).

En pacientes con proctocolectomía subtotal y reservorio ileoanal, con antecedentes de displasia o CCR, se recomienda control anual o bienal^{64,69}. El consenso ECCO y las guías británicas también recomiendan el seguimiento en aquellos pacientes con diagnóstico de CEP^{64,66} (figura 7.2).

CONCLUSIONES

Existe un aumento del riesgo de displasia y CCR en los pacientes con CU en relación con la población general. Los mecanismos moleculares implicados están ligados a la presencia de inflamación crónica y generan la aparición de displasia de manera precoz y muchas veces difusa y de alto grado sin pasar por el proceso de degeneración de pólipos adenomatosos habitual en el CCR esporádico. Se tratan así de neoplasias muchas veces de alto grado o sincrónicas, que condicionan aumento de las tasas de mortalidad. El uso de fármacos que reduzcan este riesgo mediante el control de la inflamación con la inducción de una remisión profunda y duradera, o mediante otros mecanismos ligados a las propias características del fármaco como sucede con los aminosalicilatos, es un factor que minimiza este riesgo.

Pero son la identificación endoscópica precoz de la displasia mediante programas de vigilancia, y su adecuado manejo con la resección de lesiones cuando sea posible (o remitiendo a una cirugía de manera precoz), las mejores estrategias para reducir la morbilidad asociada a esta complicación.

El conocimiento de los factores de riesgo individuales relacionados con las características de la enfermedad (larga duración, extensión o asociación con CEP) permite establecer la periodicidad de los programas de vigilancia; y la adición de técnicas endoscópicas como la cromoendoscopia incrementan su rentabilidad diagnóstica. Es por tanto fundamental la aplicación de las guías más actualizadas, basadas en la máxima evidencia científica disponible, siguiendo las recomendaciones de actuación en función de los hallazgos endoscópicos e histológicos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Danese S, Fiocchi C. Ulcerative colitis. *N Engl J Med*. 2011; 365 (18): 1713-25.
2. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017; 389 (10080): 1756-70.
3. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, *et al*. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 2018; 390 (10114): 2769-78.
4. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, *et al*. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015; 136 (5): E359-86.
5. Kim ER, Chang DK. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World J Gastroenterol*. 2014; 20 (29): 9872-81.

6. Long AG, Lundsmith ET, Hamilton KE. Inflammation and Colorectal Cancer. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2017; 13 (4): 341-51.
7. Watanabe T, Konishi T, Kishimoto J, Kotake K, Muto T, Sugihara K, *et al.* Ulcerative colitis-associated colorectal cancer shows a poorer survival than sporadic colorectal cancer: a nationwide Japanese study. *Inflamm Bowel Dis.* 2011; 17 (3): 802-8.
8. Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, Sedrak MS, McCullom NE, Bunnag AP, *et al.* Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11 (12): 1601-8.e1-4.
9. Kojima M, Morisaki T, Sasaki N, Nakano K, Mibu R, Tanaka M, *et al.* Increased nuclear factor- κ B activation in human colorectal carcinoma and its correlation with tumor progression. *Anticancer Res.* 24 (2B): 675-81.
10. Waldner MJ, Foersch S, Neurath MF. Interleukin-6--a key regulator of colorectal cancer development. *Int J Biol Sci.* 2012; 8 (9): 1248-53.
11. Itzkowitz SH, Yio X. Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2004; 287 (1): G7-17.
12. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology.* 2011; 140 (6): 1807-16.
13. Axelrad JE, Lichtiger S, Yajnik V. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (20): 4794-801.
14. Messaritakis I, Stogiannitsi M, Koulouridi A, Sfakianaki M, Voutsina A, Sotiriou A, *et al.* Evaluation of the detection of Toll-like receptors (TLRs) in cancer development and progression in patients with colorectal cancer. *PLoS One.* 2018; 13 (6): e0197327.
15. Li X, Yao X, Wang Y, Hu F, Wang F, Jiang L, *et al.* MLH1 promoter methylation frequency in colorectal cancer patients and related clinicopathological and molecular features. *PLoS One.* 2013; 8 (3): e59064.
16. Kawanishi S, Hiraku Y, Pinlaor S, Ma N. Oxidative and nitrative DNA damage in animals and patients with inflammatory diseases in relation to inflammation-related carcinogenesis. *Biol Chem.* 2006; 387 (4): 365-72.
17. Landy J, Ronde E, English N, Clark SK, Hart AL, Knight SC, *et al.* Tight junctions in inflammatory bowel diseases and inflammatory bowel disease associated colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2016; 22 (11): 3117-26.
18. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* 2001; 48 (4): 526-35.
19. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10 (6): 639-45.

20. Selinger CP, Andrews JM, Titman A, Norton I, Jones DB, McDonald C, *et al.* Long-term follow-up reveals low incidence of colorectal cancer, but frequent need for resection, among Australian patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2014; 12 (4): 644-50.
21. Choi C-HR, Rutter MD, Askari A, Lee GH, Warusavitarne J, Moorghen M, *et al.* Forty-Year Analysis of Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis: An Updated Overview. *Am J Gastroenterol.* 2015; 110 (7): 1022-34.
22. Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing Risk of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Disease Over 30 Years. *Gastroenterology.* 2012; 143 (2): 375-381.e1.
23. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014; 39 (7): 645-59.
24. Lutgens MWMD, van Oijen MGH, van der Heijden GJMG, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis.* 19 (4): 789-99.
25. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, Pedersen L, Halfvarson J, Askling J, *et al.* Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *Lancet.* 2020; 395 (10218): 123-31.
26. Jess T, Loftus E V, Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, *et al.* Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology.* 2006; 130 (4): 1039-46.
27. Colman RJ, Rubin DT. Histological inflammation increases the risk of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a systematic review. *Intest Res* 2016; 14 (3): 202-10.
28. Flores BM, O'Connor A, Moss AC. Impact of mucosal inflammation on risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* 2017; 86 (6): 1006-1011.e8.
29. Koutroubakis IE, Regueiro M, Schoen RE, Ramos-Rivers C, Hashash JG, Schwartz M, *et al.* Multiyear Patterns of Serum Inflammatory Biomarkers and Risk of Colorectal Neoplasia in Patients with Ulcerative Colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2016; 22 (1): 100-5.
30. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier A-M, Simon T, Allez M, *et al.* Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2013; 145 (1): 166-175.e8.
31. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med.* 1990; 323 (18): 1228-33.
32. Karlsen TH, Folseraas T, Thorburn D, Vesterhus M. Primary sclerosing cholangitis - a comprehensive review. *J Hepatol.* 2017; 67 (6): 1298-323.
33. Zheng H-H, Jiang X-L. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis of 16 observational studies. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016; 28 (4): 383-90.

34. Singh S, Edakkanambeth Varayil J, Loftus E V, Talwalkar JA. Incidence of colorectal cancer after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl.* 2013; 19 (12): 1361-9.
35. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, Schaid DJ, Siems DM, Lindor NM. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology.* 1998; 115 (5): 1079-83.
36. Askling J, Dickman PW, Karlén P, Broström O, Lapidus A, Löfberg R, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2001; 120 (6): 1356-62.
37. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. *Gut.* 2004; 53 (12): 1813-6.
38. Velayos FS, Loftus E V, Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, et al. Predictive and protective factors associated with colorectal cancer in ulcerative colitis: A case-control study. *Gastroenterology.* 2006; 130 (7): 1941-9.
39. Sonnenberg A, Genta RM. Epithelial Dysplasia and Cancer in IBD Strictures. *J Crohns Colitis.* 2015; 9 (9): 769-75.
40. Fumery M, Pineton de Chambrun G, Stefanescu C, Buisson A, Bressenot A, Beaugerie L, et al. Detection of Dysplasia or Cancer in 3.5% of Patients With Inflammatory Bowel Disease and Colonic Strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13 (10): 1770-5.
41. Derikx LAAP, Kievit W, Drenth JPH, de Jong DJ, Ponsioen CY, Oldenburg B, et al. Prior colorectal neoplasia is associated with increased risk of ileoanal pouch neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2014; 146 (1): 119-28.e1.
42. Abdalla M, Landerholm K, Andersson P, Andersson RE, Myrelid P. Risk of Rectal Cancer After Colectomy for Patients With Ulcerative Colitis: A National Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15 (7): 1055-1060.e2.
43. Ekblom A. Motion - colonoscopic surveillance is more cost effective than colectomy in patients with ulcerative colitis: arguments against the motion. *Can J Gastroenterol.* 2003; 17 (2): 122-4.
44. Lopez A, Pouillon L, Beaugerie L, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Colorectal cancer prevention in patients with ulcerative colitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2018; 32-33: 103-9.
45. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T, Nikolopoulos G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017; 45 (9): 1179-92.
46. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100 (6): 1345-53.

47. Nguyen GC, Gulamhusein A, Bernstein CN. 5-aminosalicylic acid is not protective against colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a meta-analysis of non-referral populations. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107 (9): 1298-304; quiz 1297, 1305.
48. Zhao L-N, Li J-Y, Yu T, Chen G-C, Yuan Y-H, Chen Q-K. 5-Aminosalicylates reduce the risk of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis: an updated meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e94208.
49. O'Connor A, Packey CD, Akbari M, Moss AC. Mesalamine, but Not Sulfasalazine, Reduces the Risk of Colorectal Neoplasia in Patients with Inflammatory Bowel Disease: An Agent-specific Systematic Review and Meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2015; 21 (11): 2562-9.
50. Qiu X, Ma J, Wang K, Zhang H. Chemopreventive effects of 5-aminosalicylic acid on inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer and dysplasia: a systematic review with meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8 (1): 1031-45.
51. Gong J, Zhu L, Guo Z, Li Y, Zhu W, Li N, *et al*. Use of thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *PLoS One*. 2013; 8 (11): e81487.
52. Jess T, López A, Andersson M, Beaugerie L, Peyrin-Biroulet L. Thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12 (11): 1793-1800.e1.
53. Lu MJ, Qiu XY, Mao XQ, Li XT, Zhang HJ. Systematic review with meta-analysis: thiopurines decrease the risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018; 47 (3): 318-31.
54. Singh S, Khanna S, Pardi DS, Loftus E V, Talwalkar JA. Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19 (8): 1631-8.
55. Hansen JD, Kumar S, Lo W-K, Poulsen DM, Halai U-A, Tater KC. Ursodiol and colorectal cancer or dysplasia risk in primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013; 58 (11): 3079-87.
56. Baars JE, Looman CWN, Steyerberg EW, Beukers R, Tan ACITL, Weusten BLAM, *et al*. The risk of inflammatory bowel disease-related colorectal carcinoma is limited: results from a nationwide nested case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106 (2): 319-28.
57. Bye WA, Nguyen TM, Parker CE, Jairath V, East JE. Strategies for detecting colon cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane database Syst Rev*. 2017; 9: CD000279.
58. Hata K, Anzai H, Ikeuchi H, Futami K, Fukushima K, Sugita A, *et al*. Surveillance Colonoscopy for Ulcerative Colitis-Associated Colorectal Cancer Offers Better Overall Survival in Real-World Surgically Resected Cases. *Am J Gastroenterol*. 2019; 114 (3): 483-9.
59. Provenzale D, Wong JB, Onken JE, Lipscomb J. Performing a cost-effectiveness analysis: surveillance of patients with ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol*. 1998; 93 (6): 872-80.

60. Rubenstein JH, Waljee AK, Jeter JM, Velayos FS, Ladabaum U, Higgins PDR. Cost Effectiveness of Ulcerative Colitis Surveillance in the Setting of 5-Aminosalicylates. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104 (9): 2222-32.
61. Konijeti GG, Shrime MG, Ananthakrishnan AN, Chan AT. Cost-effectiveness analysis of chromoendoscopy for colorectal cancer surveillance in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc*. 2014; 79 (3): 455-65.
62. Mooiweer E, van der Meulen AE, van Bodegraven AA, Jansen JM, Mahmmod N, Nijsten J, et al. Neoplasia Yield and Colonoscopic Workload of Surveillance Regimes for Colorectal Cancer in Colitis Patients. *Inflamm Bowel Dis*. 2013; 19 (12): 2603-10.
63. Lutgens M, van Oijen M, Mooiweer E, van der Valk M, Vleggaar F, Siersema P, et al. A risk-profiling approach for surveillance of inflammatory bowel disease-colorectal carcinoma is more cost-effective: a comparative cost-effectiveness analysis between international guidelines. *Gastrointest Endosc*. 2014; 80 (5): 842-8.
64. Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, Ardizzone S, Armuzzi A, Barreiro-de Acosta M, et al. Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohn's Colitis*. 2017; 11 (6): 649-70.
65. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, Hendy PA, Smith PJ, Limdi JK, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut*. 2019; 68(Suppl. 3): s1-106.
66. Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJW, Evans GD, et al. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*. 2010; 59 (5): 666-89.
67. Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG Clinical Guideline. *Am J Gastroenterol*. 2019; 114 (3): 384-413.
68. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2010; 138 (2): 746-74, 774.e1-4; quiz e12-3.
69. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clofent-Vilaplana J, et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2018. *Gastroenterol Hepatol*. 2018; 41 (9): 585-96.
70. Clofent Vilaplana J, Pellisé Urquiza M. Cribado y vigilancia endoscópica en la enfermedad inflamatoria intestinal. En: Hinojosa del Val J, Nos Mateu P, editores. Conductas de actuación en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. 7.ª ed. Madrid: Ergon; 2019. pp. 173-88.
71. Harbord M, Annesse V, Vavricka SR, Allez M, Barreiro-de Acosta M, Boberg KM, et al. The First European Evidence-based Consensus on Extra-intestinal Manifestations in Inflammatory Bowel Disease. *J Crohn's Colitis*. 2016; 10 (3): 239-54.

72. Lutgens MWMD, Vleggaar FP, Schipper MEI, Stokkers PCF, van der Woude CJ, Hommes DW, *et al.* High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2008; 57 (9): 1246-51.
73. Shah SC, Itzkowitz SH. Reappraising Risk Factors for Inflammatory Bowel Disease-associated Neoplasia: Implications for Colonoscopic Surveillance in IBD. *J Crohn's Colitis*. Epub 2020 Mar 9; doi: 10.1093/ecco-jcc/ijaa040.
74. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC, *et al.* Dysplasia in inflammatory bowel disease: Standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol*. 1983; 14 (11): 931-68.
75. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, Subramanian V, Soetikno R, *et al.* SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc*. 2015; 81 (3): 489-501.e26.
76. Carballal S, Maisterra S, López-Serrano A, Gimeno-García AZ, Vera MI, Marín-Gabriel JC, *et al.* Real-life chromoendoscopy for neoplasia detection and characterisation in long-standing IBD. *Gut*. 2018; 67 (1): 70-78.
77. Iannone A, Ruospo M, Wong G, Principi M, Barone M, Strippoli GFM, *et al.* Chromoendoscopy for Surveillance in Ulcerative Colitis and Crohn's Disease: A Systematic Review of Randomized Trials. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15 (11): 1684-1697.e11.
78. Resende RH, Ribeiro IB, de Moura DTH, Galetti F, Rocha RS de P, Bernardo WM, *et al.* Surveillance in inflammatory bowel disease: is chromoendoscopy the only way to go? A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Endosc Int Open*. 2020; 08 (05): E578-90.
79. Alexandersson B, Hamad Y, Andreasson A, Rubio CA, Ando Y, Tanaka K, *et al.* High-Definition Chromoendoscopy Superior to High-Definition White-Light Endoscopy in Surveillance of Inflammatory Bowel Diseases in a Randomized Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18 (9): 2101-7.
80. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet*. 1994; 343 (8889): 71-4.
81. Kiran RP, Ahmed Ali U, Nisar PJ, Khoury W, Gu J, Shen B, *et al.* Risk and Location of Cancer in Patients With Preoperative Colitis-Associated Dysplasia Undergoing Proctocolectomy. *Ann Surg*. 2014; 259 (2): 302-9.
82. Mohan BP, Khan SR, Chandan S, Kassab LL, Ponnada S, Asokkumar R, *et al.* Endoscopic resection of colon dysplasia in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. Epub 2020; S0016-5107 (20): 34512-0. doi: 10.1016/j.gie.2020.06.048.
83. Wanders LK, Dekker E, Pullens B, Bassett P, Travis SPL, East JE. Cancer Risk After Resection of Polypoid Dysplasia in Patients With Longstanding Ulcerative Colitis: A Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2014; 12 (5): 756-64.

84. Fumery M, Dulai PS, Gupta S, Prokop LJ, Ramamoorthy S, Sandborn WJ, *et al.* Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis With Low-Grade Dysplasia: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepato.* 2017; 15 (5): 665-674.e5.
85. Mahmoud R, Shah SC, Torres J, Castaneda D, Glass J, Elman J, *et al.* Association Between Indefinite Dysplasia and Advanced Neoplasia in Patients With Inflammatory Bowel Diseases Undergoing Surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020; 18 (7): 1518-1527.e3.
86. Ten Hove JR, Shah SC, Shaffer SR, Bernstein CN, Castaneda D, Palmela C, *et al.* Consecutive negative findings on colonoscopy during surveillance predict a low risk of advanced neoplasia in patients with inflammatory bowel disease with long-standing colitis: results of a 15-year multicentre, multinational cohort study. *Gut.* 2019; 68 (4): 615-22.
87. Wang YR, Cangemi JR, Loftus E V, Picco MF. Rate of Early/Missed Colorectal Cancers After Colonoscopy in Older Patients With or Without Inflammatory Bowel Disease in the United States. *Am J Gastroenterol.* 2013; 108 (3): 444-9.
88. Morris EJA, Rutter MD, Finan PJ, Thomas JD, Valori R. Post-colonoscopy colorectal cancer (PCCRC) rates vary considerably depending on the method used to calculate them: a retrospective observational population-based study of PCCRC in the English National Health Service. *Gut.* 2015; 64 (8): 1248-56.
89. Wintjens DSJ, Bogie RMM, van den Heuvel TRA, le Clercq CMC, Oostenbrug LE, Romberg-Camps MJL, *et al.* Incidence and Classification of Postcolonoscopy Colorectal Cancers in Inflammatory Bowel Disease: A Dutch Population-Based Cohort Study. *J Crohn's Colitis.* 2018; 12 (7): 777-83.
90. Stjärngrim J, Ekblom A, Hammar U, Hultcrantz R, Forsberg AM. Rates and characteristics of postcolonoscopy colorectal cancer in the Swedish IBD population: what are the differences from a non-IBD population? *Gut.* 2019; 68 (9): 1588-96.
91. Mooiweer E, van der Meulen-de Jong AE, Ponsioen CY, van der Woude CJ, van Bodegraven AA, Jansen JM, *et al.* Incidence of Interval Colorectal Cancer Among Inflammatory Bowel Disease Patients Undergoing Regular Colonoscopic Surveillance. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13 (9): 1656-61.
92. Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, Spinelli A, Windsor A, Ferrante M, *et al.* European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohn's Colitis.* 2015; 9 (1): 4-25.
93. Krugliak Cleveland N, Ollech JE, Colman RJ, Rodriguez D, Hirsch A, Cohen RD, *et al.* Efficacy and Follow-up of Segmental or Subtotal Colectomy in Patients With Colitis-Associated Neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2019; 17 (1): 205-6.

Índice de palabras

A

ácido ursodeoxicólico (UDCO),
 168
 actividad
 – endoscópica, 2, 10, 114, 130
 – histológica, 2, 3, 4, 6, 7, 9
 – inflamatoria, 2, 5, 12, 27
 – microscópica, 2
 adalimumab (ADA), 27, 33, 35, 36
 adenosina monofosfato cíclica
 (AMPC), 101
 adenosina trifosfato (ATP), 79
 aféresis, 110, 111, 112, 113, 116, 117,
 132
 Agencia Española de
 Medicamentos y Productos
 Sanitarios (AEMPS), 80, 105
 Agencia Europea del Medicamento
 AINES, 35, 72
 American College of
 Gastroenterology (ACG), 27, 170
 American Gastroenterological
 Association (AGA), 170
 American Gastroenterological
 Association (AGA), 170
 aminosalicilatos (5-ASA), 165
 amiselimod (MT-1303), 101
 anastomosis ileoanal, 29, 130,
 anti-TNF, 17, 26, 27, 28, 29, 30
 – adalimumab (ADA), 27
 – anti-TNF α , 26, 33, 47
 – contraindicaciones, 35
 – golimumab (GOL), 27
 – infliximab (IFX), 26, 27, 145
 – seguridad, 33, 34, 35, 36, 41, 50

anticalcineurínicos, 140, 143
 anticuerpo monoclonal, 37, 50, 51,
 59, 60, 111, 118, 145
 – ustekinumab, 15, 34, 71, 94, 110,
 111, 117, 118, 120
 – vedolizumab, 15, 16, 17, 34, 35, 36,
 37, 50, 56, 63, 86
 – anticuerpos antivedolizumab,
 56, 63
 antiintegras, 41
 apoptosis, 37, 159
 apremilast (inhibidor de la PDE4),
 101
 artritis, 60, 78, 87, 101,
 – psoriásica, 87, 101,
 – reumatoide (AR), 78, 87
 asma, 98
 Asociación Española de
 Gastroenterología (AEG), 112,
 170, 171
 azatiopina (AZA), 28

B

bacterias nocivas, 124
 bacterias proinflamatorias, 124
Bacteroidetes, bacterias, 124
 Biopsia, 3, 4, 10, 13, 14, 18, 123, 124,
 140
 British Society of Gastroenterology
 (BSG), 170
 Budesonida, 29

C

calprotectina fecal (CF),
 biomarcador de CU, 32

- cáncer, 2, 12, 13, 33, 41, 58, 110, 111,
156, 157, 158, 159, 160, 161, 162,
163, 164, 165
- colorrectal (CCR), 156
 - metacrónico, 175
 - sincrónico, 175
 - de colon, 2, 12, 13, 111
 - de piel no melanocítico, 167
- células, tipos
- *natural killer*, 77
 - células hematopoyéticas, 76
 - células madre carcinogénicas, 158
 - células murinas, 51
 - células plasmáticas, 3, 7
- CESAME (base poblacional de la cohorte francesa), 162
- Ciclosporina, 39, 55, 123, 138, 143,
144, 147, 148, 149, 150
- cirrosis hepática, 163
- cirugía, indicaciones de
- citomegalovirus (CMV), 140
- citoquinas proinflamatorias, 12, 76,
78, 79, 101, 158
- clasificación
- de Montreal, 140, 162
 - de París, 173
- Clostridiales difficile*, toxina
- infección por (ICD), 140, 141
- cociente de riesgo (*hazard ratio*),
160
- colangitis esclerosante primaria
(CEP), 160
- colectomía, 2, 10, 18, 26, 27, 39, 55,
110, 111, 113, 120, 130, 138
- colitis
- quiescente, 2, 3, 9, 171
 - ulcerosa (CU), 2, 26, 50, 70, 110,
138, 139, 156
 - brote agudo, 138, 139, 140, 141,
144, 145, 147, 148, 149, 150,
 - brote grave, 139, 140, 141, 143,
144, 147, 149, 150
 - corticodependiente, 28, 113,
114, 115, 125, 132
 - corticorretractaria, 27, 55, 113,
143, 144
 - factores de riesgo, 89, 91, 92, 93,
103, 116, 117, 156, 157, 161, 164,
165, 168, 171, 179, 182
 - moderada-grave, 27, 36, 37, 39,
50, 79, 82, 83, 94, 96, 97, 98, 100,
101, 111, 132
- colon, 2, 3, 12, 13, 18, 26, 70, 110, 111,
124, 174, 181
- capa mucosa, 3
 - capa submucosa, 3, 173, 177, 178
- colonoscopia, 9, 10, 18, 126, 128,
129, 130, 150, 170, 171, 173, 174,
179, 180
- consenso, 9, 14, 39, 110, 146, 171,
173, 181
- SCENIC, 173
 - STRIDE, 14
 - VICTORY, 55
- Corticoides, 14, 27, 28, 50, 52, 53, 55,
70, 83, 84, 87, 90, 91, 113, 114,
115, 116, 117
- Metilprednisolona, 141,
 - Hidrocortisona, 14, 141
- Corticosteroides, 36
- Criptas, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 15, 18, 118
- abscesos crípticos, 3, 5, 10, 11
 - arquitectura de las, 3, 4
 - distorsión de la, 4, 9
 - tipos, 75, 76, 77, 79, 98, 112
- criptitis, 3, 5, 7

cromoendoscopia, 18, 156, 169, 170, 173, 174, 175, 176, 177, 179, 180, 182
 – virtual (NBI, i-SCAN, FICE), 174
 cuestionarios IBDQ y SF- 36v2
 Health, 84 Survey, 84
 curación mucosa, 2, 10, 11, 13, 15, 18, 26, 28, 30, 31, 37, 39, 51, 52, 62, 63, 71, 83, 85, 94, 100, 103, 110, 119, 121, 165, 168
 – endoscópica, 2, 10, 18,
 – histológica, 9, 14, 15

D

depleción de mucina, 3
 dermatoma, 88, 89
 diacetato de celulosa, 112
 dilatación colónica, 141, 142
 disbiosis, 111, 124, 130, 131
 disfunción anorectal, 110
 dislipemia, 88
 dismotilidad colónica, 110
 displasia, 12, 13, 61, 150, 156, 158, 159, 161, 162, 163, 164, 165, 166, 172, 173
 – de alto grado (DAG), 172
 – invisible, 175, 177
 – de bajo grado (DBG), 172
 – invisible, 176, 177
 – indefinido para displasia (IND), 172
 – negativo para displasia (NEG), 172
 – tipos, 75, 76, 77, 79, 98, 112

E

ELEVATE UC, programa, 101
 Encefalitis, 89
 endomicroscopía láser confocal, 18
 endotelio, 51, 99, 102

– vascular intestinal, 51, 99, 102
 enfermedad de Crohn (EC), 31, 70
 – enfermedad de Hirschprung, 61
 enfermedad inflamatoria intestinal (EII), 26, 70, 111, 130, 138, 156
 enfermedades desmielinizantes, 35
 ensayos clínicos, 2, 4, 8, 13, 14, 15, 18, 19, 38, 41, 50, 55, 56, 57, 58, 60, 79, 82, 83, 84, 118, 124, 125, 129, 143, 145
 – ACT 1 y 2, 70
 – CONSTRUCT, 147, 152
 – CYSIF, 147
 – ELISA, 40, 62
 – FTIH, 97
 – GEMINI-I, 15
 – PREDICT-UC, 146
 – randomizados (ECR), 124
 – RIA (radioinmunoanálisis), 40
 – Sidney y Truelove, 13
 Eosinófilos, 3, 5, 6, 7, 11, 12
 eritema nodoso, 60
Escherichia, 124, 128
 esclerosis múltiple, 98, 99
 esfingosina-1-fosfato (S1P), 98
 especies bacterianas
 antiinflamatorias, 124
 – *Faecalibacterium prausnitzii*, 124
 – *Roseburia hominis*, 124
 – *Akkermansia muciniphila*, 124
 Espondilitis, 60
 espondiloartropatías periféricas, 60
 estatinas, 88, 169
 estenosis colónica, 176
 – estenosis de la válvula pulmonar, 61, 93
 estudios
 – ATICCA, 113

- con TPMT, 140
- de Cleveland Clinic, 61
- del registro ENEIDA, 32, 55, 56
- EVOLVE, 55, 56
- OASIS, 100
- OBSERV-IBD, 60
- OCTAVE 1 y 2 / ART, 83, 84
- OCTAVE Open, 84, 95
- OCTAVE Sustain, 83, 84, 85, 96
- PURSUIT, 70
- SELECTION1, 96
- TEDDY, 34, 42
- TOUCHSTONE, 16, 99
- U-ACHIEVE, U-ACCOMPLISH, 97
- ULTRA, 70
- UNIFI, 71, 118, 119
- UNITI, 118
- VARSITY, 16, 36
- VISIBLE 1, 52
- Etrasimod, 16, 100, 101
- Etrolizumab, 15, 102
- Eubacterium hallii*, 128
- European Crohn's and Colitis Organization (ECCO), 95, 168
- European Medicine Agency (EMA), 79

F

Faecalibacterium prausnitzii, 125

- Farmacocinética, 61, 79, 97, 119
- Farmacodinamia, 61, 79, 97

fármacos

- anticalcineurínicos, 140, 143
- ciclosporina, 39, 55, 123, 138, 143, 144, 147, 148, 149, 150
- tacrolimus, 143, 144, 145, 147, 148, 149

- infliximab, 14, 17, 26, 27, 33, 35, 55, 57, 70, 94, 113, 121, 138, 143, 145
- biológicos, 16, 17, 26, 34, 38, 41, 50, 57, 71, 72, 73, 90, 94, 116, 132
- ustekinumab, 15, 34, 71, 94, 110, 111, 117, 118, 119, 147
- vedolizumab, 15, 16, 17, 34, 35, 36, 37, 50, 86, 87, 95, 118, 148
- tofacitinib, 34, 70, 79, 80, 82, 90
- adalimumab, 16, 17, 27, 33, 35, 36, 37, 57, 70, 120
- biosimilares, 26, 35, 42, 71, 94
- de pequeñas moléculas, 70
- inhibidores de JAK, 89
- filgotinib, 96
- inmunomoduladores, 14, 50, 53, 55, 56, 63, 70, 104, 114, 120, 121
- inmunosupresores, 13, 27, 31, 33, 40, 113, 140, 167

figulimod, 99

Firmicutes, bacterias, 124, 125

Fluconazole, 80

Food and Drug Administration (FDA), 15, 99

fosfodiesterasas de nucleótidos cíclicos (PDE), 101

Fusobacterium spp., 128

G

Gastroenteritis, 58

Glucoproteínas, 50

golimumab (GLM), 27, 70, 121

granulocitoaféresis, 112

Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU), 29, 34, 95, 112, 170

guanosina monofosfato cíclica (GMPc), 101

Guía de práctica clínica. Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal de AEG, 177

H

hematoxilina-eosina, 4

herpes zóster (HZ), 88

heterodímeros, 77

hidrosadenitis supurativa, 115

hidroxilo de tirosina, 77

hipermetilación aberrante de los genes hMLH1 y CDKN2A, 159

hipertensión arterial (HTA), 144

I

ileoanastomosis ileoanal con reservorio, 29

índices

– de Geboes, 4, 5, 6, 7, 12, 16

– de Mayo, 18, 84, 97, 100, 101, 125, 128, 140

– de Truelove-Witts, 139

– endoscópico UCEIS, 11

– histológico de Nancy, 6

– histopatológico de Robarts, 7, 8

infecciones oportunistas, 34, 36, 41, 50

infiltrado inflamatorio, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 12

infiltrado mononuclear, 15

inflamación

– crónica del tracto gastrointestinal, 157

– tipo Toll (Toll-like receptors, TLR), 159

inhibidores de calcineurina, 55, 148, 151

– ciclosporina, 39, 55, 123, 138, 143, 144, 145, 147, 148, 149, 150

– tacrolimus, 143, 144, 145, 147, 148
inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 4, 101

inmunogenicidad, 31, 33, 37, 39, 40, 61, 63, 121, 147

inmunohistoquímica, 19

inmunomoduladores, 14, 50, 53, 55, 56, 63, 70, 104, 114, 120, 121

– azatioprina, 70

– metotrexato, 59, 70, 83

inmunosupresores tiopurínicos, 167

insuficiencia cardíaca, 35, 93

insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C), 80

integrinas $\alpha 4 \beta 7$, 50, 51

interleuquinas (IL), 78, 101

J

janus quinasas (JAK), proteínas, 74

K

ketoconazol, inhibidores del CYP3A4, 80

L

lámina propia, 3, 5, 7, 8, 9, 11, 102, 172

lesiones

– resecables, 173

– no resecables, 174

leucocitoaféresis, técnicas de, 111, 112

leucoencefalopatía multifocal progresiva, 51, 59, 103

limpieza intestinal, 131
 linfocitos, 3, 7, 50, 51, 75, 77, 79, 90,
 99
 linfoma asociado a virus de
 Epstein-Barr, 91

M

macrófagos, 77, 101, 112, 159
 MAdCAM-1 (moléculas de
 adhesión celular de adhesina
 mucosa 1), 51, 102
 manifestaciones extraintestinales,
 60, 70, 115, 123, 171
 – pioderma gangrenoso, 60, 115,
 123
 – uveítis, 60
 manifestaciones neurológicas, 59
*Manual práctico. Conductas de
 actuación en la enfermedad
 inflamatoria intestinal* de
 GETECCU, 177
 megacolon tóxico, 140, 141, 150
 melanoma, 33, 35, 90
 membrana basal, 172
 mesalacina, 166
 metabolito fúngico, 99
 metaplasia de las células de
 Paneth, 3
 metotrexato, 59, 70, 83
 micobacterias, 58
 microbiota intestinal, 110, 111, 124,
 125, 131, 156
 miriocina, 99
 moduladores del receptor de la
 esfingosina-1-fosfato, 98, 99
 moléculas prooxidantes, 159
 mucosa
 – colítica, 173, 179

– mucosectomía, 181
 – no colítica, 179
 – resección mucosa endoscópica,
 177, 178
muscularis mucosae, 3
 mutaciones K-ras, 159

N

natalizumab, 51, 59, 102, 103,
 nefrotoxicidad, 144
 neoangiogénesis, 158
 neoplasia
 – colorrectal, 12, 167, 168
 – cutánea no melanoma (NCNM),
 90
 – procesos neoplásicos, 33
 linfoproliferativos, 33, 167
 – invasiva sincrónica o
 metacrónica, 172
 neutrófilos, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 15, 77,
 90, 118, 159

O

ozanimod, 16, 99, 100

P

pacientes
 – multirrefractarios, 121
 – no respondedores, 63
 – embarazadas, 34
 – naïve, 50, 52, 53, 55, 56, 63, 85, 94,
 103, 113, 117, 121
 – refractarios a corticoides, 147
 – refractarios a inmunosupresores,
 27
*Paddington International Virtual
 ChromoendoScopy ScOre*
 (PICaSSO), 18

Pancolitis, 87
 Peficitinib, 98
 perforación gastrointestinal, 90
 plasmocitosis basal, 3, 5, 6, 11, 12
 polipectomía, 177
 poliposis adenomatosa familiar, 157
 poliposis juvenil, 157
 pouchitis, 86, 123, 124, 130, 131
 prednisona, 113
 probióticos, 130, 131
 proctitis refractaria, 28, 29
 proctocolectomía, 29, 130, 165, 180, 181
 PRODIGGEST, proyecto, 112
 Proteasas, 73, 74, 111
 Proteína C reactiva (PCR), 140, 162
 proteína citosólica 9
 pseudopólipos inflamatorios, 164
 psoriasis, 78, 93, 101, 120, 123

R

razón de probabilidad (OR), 162
 recaídas clínicas, 10
 rectosigmoidoscopia, 140, 141
 registros
 – ENEIDA, 32, 55, 56
 – PIANO, 60
 – SiMAC, 114
 remisión
 – endoscópica, 2, 10, 11, 17, 54, 82, 129
 – histológica, 2, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 19, 129, 165
 reservorio, construcción del, 130
 – reservoritis, 29, 61
 respuesta
 – histológica, 13

– inmune, 39, 75, 77, 156, 159
 riesgo cardiovascular, 89, 91, 103
 rifaximina, 131
Roseburia inulivorans, 128

S

Sacroileitis, 60
 SERGAS (Servicio Galego de Saúde), 94
signal transducers and activators of transcription (STAT), 77
 síndrome de Lynch, 157, 172
 síndrome de Peutz-Jeghers, 157
small molecules drugs, pequeñas moléculas (SMD), 70, 71
 sulfasalazina, 166
 superdonante, 128
Sutterella wadsworthensis, 128

T

Tacrolimus, 143, 144, 145, 147, 149
 Tiopurinas, 17, 28, 83, 90, 116, 140, 147, 148, 150, 167, 168
 Tofacitinib, 34, 70, 79, 80, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 95, 96, 97
 tracto gastrointestinal, 97, 157
 transendotelial, 50, 51
 transfusión de hemoderivados, 141
 trasplante de microbiota intestinal (TMF), 110, 124, 127, 132
 tromboembolismo pulmonar (TEP), 91
 tromboembolismo venoso (TEV), 91, 92, 93
 trombopoyetina, 75, 79
 tuberculosis (TB), 34, 41, 58, 82, 90, 141

U

upadacitinib, 16, 96, 97

V

vacunas, 59, 82, 89

vascular cell adhesion molecule-1
(VCAM-1), 102

vedolizumab (VDZ), 15, 16, 17, 34,
35, 36, 37, 50, 86, 87, 110, 118, 148

- anticuerpos antivedolizumab,
56, 63
- efectos adversos, 34, 39, 40, 41,
42, 57, 71, 86, 94, 96, 129, 144,
145, 147
- virus
 - de Epstein-Barr, 91
 - hepatitis B o C, 58
 - John Cunningham, 51